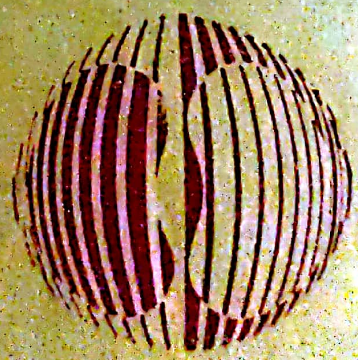
NICOLAE MĂNESCU LEONIDA GEORGESCU
IOAN ROMOȘAN MIHAI M. VOICULESCU
MARIN VOICULESCU

NEFROPATIILE SECUNDARE



EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMANIA

NEFROPATIILE SECUNDARE

Nicolae Mănescu
Conferenţiar doctor
Institutul de medicină Timişoara

Leonida Georgescu
Profesor doctor docent
Institutul de medicină Timişoara
membru corespondent
al Academiei de Ştiinţe Medicale

Ioan Romoşan
Asistent doctor
Institutul de medicină Timişoara

Mihai M. Voiculescu
Asistent doctor,
Institutul de medicină şi farmacie
Bucureşti

Marin Voiculescu
Profesor doctor docent
membru corespondent al Academiei
Republicii Socialiste România

EDITURA ACADEMIEI
REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA
Bucureşti, 1986

Scanned with OKEN Scanner

Secondary Nephropathies
Вторичные нефропатии

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA
R—79717, Bucureşti, Calea Victoriei 125

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins*

INTRODUCERE 19

Capitolul 1. RINICHIUL ÎN BOLILE METABOLICE 21

A. **Rinichiul în diabetul zaharat** *(Ioan Romoșan, Nicolae Mănescu)* 21

Glomeruloscleroza diabetică 22
Patogeneză 22 Morfopatologie 23 Tablou clinicobiologic 25 Explorarea funcțională renală 27 Forme clinice 27 Diagnostic pozitiv 28 Diagnostic diferențial 28 Evoluție. Complicații. Prognostic 29 Tratament 29

Pielonefrita diabetică 31
Etiologie 31 Morfopatologie 31 Tablou clinic 31 Tratament 32

Necroza papilară renală 32
Patogeneză 32 Tablou clinic 32 Evoluție 32 Prognostic 32 Tratament 32

Leziunea Armanni-Ebstein 33
Arterioscleroza renală 33
Arterioloscleroza renală 33
BIBLIOGRAFIE 34

B. **Rinichiul în tulburările metabolismului acidului uric** *(Nicolae Mănescu)* 35

Hiperuricemia 36
Patogeneză 36 Tablou clinic 37 Examene complementare 37 **Manifestări renale** 37

Nefropatia urică acută 37
Tablou clinicobiologic 38 Tratament 38 Evoluție și prognostic 39

Nefropatia urică cronică 39
Morfopatologie 39 Patogeneză 40 Diagnostic 40 Tablou clinic 40 Tratament 41 Evoluție 42

Nefrolitiaza urică 42
Incidență 43 Etiopatogeneză 43 Tablou clinic 44 Tratament 44

BIBLIOGRAFIE 44

C. **Rinichiul în tulburările metabolismului acidului oxalic** *(Ioan Romoșan)* 46

Hiperoxaluria 46
Patogeneză 46 Diagnostic 46 **Manifestări renale** 47

Litiaza oxalică primitivă 47
Evoluție 47 Prognostic 47 Morfopatologie 47

Nefropatia oxalică acută 48
Patogeneză 48 Tratament 48

* În cadrul fiecărui capitol, secțiunea de Morfopatologie este elaborată de Prof. dr. doc. **Leonida Georgescu.**

Nefropatia oxalică cronică 49
Tratament 49
BIBLIOGRAFIE 50
D. **Rinichiul în tulburările metabolismului calciului și fosforului** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoșan)* 50
Rinichiul în tulburările metabolismului calciului 50
Hipercalcemia 50
Tablou clinicobiologic 51 **Manifestări renale** 52
Nefrolitiaza calcică 52
Tablou clinic 53 Examenul urinii 54 Alte investigații 54
Tratament 55
Insuficiența renală 55
Morfopatologie 56
Nefrocalcinoza 57
Diagnostic 57
Tulburările funcționale renale consecutive hipercalcemiei . . . 58
Tratamentul hipercalcemiei 60
Hipocalcemia 61
Manifestări renale 62
Rinichiul în tulburările metabolismului fosforului 62
Hiperfosfatemia 62
Etiologie 62 Aspecte anatomoclinice 63 Diagnostic 64 **Manifestări renale** 64 Tratament 64
Hipofosfatemia 65
Etiologie 65 Patogeneză 65 Tablou clinicobiologic 66 **Manifestări renale** 66 Tratament 67
BIBLIOGRAFIE 67
E. **Rinichiul în tulburările metabolismului sodiului, apei și potasiului** *(Ioan Romoșan, Nicolae Mănescu)* 69
Hiponatriemia 69
Etiologie 69 Tablou clinic 70 Semne biologice 70 **Manifestări renale** 71 Tratament 72
Hipokaliemia 72
Etiologie 72 Tablou clinicobiologic 73 Examene complementare 74 Diagnostic 74 **Manifestări renale** 74
Nefropatia hipokaliemică 75
Morfopatologie 75 Evoluție 76 Tratament 76
Hiperkaliemia 78
Etiologie 78 Tablou clinic 78 **Manifestări renale** 78 Tratament 78
BIBLIOGRAFIE 78
F. **Rinichiul în amiloidoză** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoșan)* . . . 79
Etiologia bolii de fond 80 Patogeneză 80 Tablou clinic 82 **Manifestări renale** 83
Nefropatia amiloidă 83
Morfopatologie 83 Tablou clinicobiologic 84 Examen radiologic 85 Forme anatomoclinice 85 Nefropatia amiloidă glomerulară 85 Nefropatia amiloidă tubulară 86 Diagnostic pozitiv 86 Diagnostic diferențial 87 Evoluție. Complicații. Prognostic 88 Tratament 89
BIBLIOGRAFIE 90
G. **Rinichiul în mielomul multiplu** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoșan)* 91
Tabloul clinicobiologic al bolii de fond 91 Examene complementare 92 **Manifestări renale** 93 Patogeneză 94 Morfo-

patologie 94 Diagnostic diferențial 95 Tablou clinicobiologic 95 Tratament 98
BIBLIOGRAFIE 99

H. **Rinichiul în macroglobulinemia Waldenström** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoșan)* 100
Tablou clinicobiologic al bolii de fond 100 Examene complementare 100 **Manifestări renale** 101 Patogeneză 101 Morfopatologie 101 Tablou clinicobiologic 101 Tratament 102
BIBLIOGRAFIE 102

I. **Rinichiul în boala lanțurilor grele** *(Mihai Voiculescu)* 103
Tablou clinicobiologic 103 Prognostic 103 Tratament 103
BIBLIOGRAFIE 103

J. **Rinichiul în gamopatiile monoclonale cu semnificație nedeterminată** *(Mihai Voiculescu)* 103
Diagnostic pozitiv 104 Diagnostic diferențial 104 **Manifestări renale** 104 Tratament 105
BIBLIOGRAFIE 105

K. **Rinichiul în crioglobulinemie** *(Mihai Voiculescu)* 105
Etiologia bolii de fond 106 Patogeneză 106 Tablou clinic 109 Investigații complementare 109 Diagnostic 110 Diagnostic diferențial 110 **Manifestări renale** 110 Morfopatogeneză 110 Tablou clinic 111 Explorări complementare 111 Prognosticul crioglobulinemiei 111 Tratamentul crioglobulinemiei 112
BIBLIOGRAFIE 113

L. **Rinichiul în bolile musculare** *(Ioan Romoșan, Nicolae Mănescu)* . 113
Cauzele rabdomiolizei 113 Patogeneză 114 Tablou clinic 114 Examene complementare 115 **Manifestări renale** 115 Morfopatologie 115 Tablou clinicobiologic 115 Evoluție 116 Prognostic 116 Tratament 116
BIBLIOGRAFIE 116

Capitolul 2. **RINICHIUL ÎN BOLILE DE COLAGEN** 118

A. **Rinichiul în lupusul eritematos sistemic** *(Mihai Voiculescu)*. . . . 118
Etiologia bolii de fond 118 Patogeneză 122 Tablou clinicobiologic 124 Diagnostic pozitiv 127 Diagnostic diferențial 127 **Manifestări renale** 127 Patogeneză 128 Morfopatologie 138 Tablou clinicobiologic 140 Prognostic 141 Tratament 143
BIBLIOGRAFIE 147

B. **Rinichiul în dermatomiozită** *(Ioan Romoșan, Nicolae Mănescu)* 152
Etiopatogeneza bolii de fond 152 Tablou clinicobiologic 152 **Manifestări renale** 154 Morfopatologie 154 Prognostic 154 Tratament 154
BIBLIOGRAFIE 154

C. **Rinichiul în scleroza sistemică progresivă** *(sclerodermia) (Mihai Voiculescu)* 155
Etiologia bolii de fond 155 Patogeneză 156 Tablou clinicobiologic 156 Diagnostic pozitiv 157 Diagnostic diferențial 157 **Manifestări renale** 157 Morfopatogeneză 158 Diagnostic diferențial 158 Tablou clinicobiologic 159 Prognosticul sclerodermiei 160 Tratament 160
BIBLIOGRAFIE 162

Scanned with OKEN Scanner

D. **Rinichiul în poliartrita reumatoidă** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 163

Etiopatogeneza bolii de fond 163 Tablou clinicobiologic 163 Diagnostic pozitiv 164 **Manifestările renale** 165 Tablou anatomoclinic 165 Morfopatologie 165 Afectarea glomerulară 166 Afectarea tubulointerstiţială 167 Afectarea vasculară 167 Evoluţie. Prognostic 168 Tratament 168

BIBLIOGRAFIE 168

E. **Rinichiul în reumatismul articular acut** *(Nicolae Mănescu Ioan Romoşan)* 169

Tabloul clinicobiologic al bolii de fond 169 Diagnostic pozitiv 169 **Manifestările renale** 170 Morfopatologie 170 Patogeneză 170 Tablou clinicobiologic 171 Evoluţie. Prognostic 171 Tratament 171

BIBLIOGRAFIE 171

F. **Rinichiul în boala mixtă a ţesutului conjunctiv** *(sindromul Sharp)* *(Ioan Romoşan, Nicolae Mănescu)* 172

Tabloul clinicobiologic al bolii de fond 172 **Manifestările renale** 172 Morfopatologic 172 Tablou clinic 172 Evoluţia şi prognosticul sindromului Sharp 173 Tratament 173

BIBLIOGRAFIE 173

G. **Rinichiul în boala Schönlein-Henoch** *(Ioan Romoşan, Nicolae Mănescu)* 173

Etiopatogeneza bolii de fond 174 Tablou clinicobiologic 174 Diagnostic pozitiv 175 **Manifestările renale** 175 Morfopatologie 175 Tablou clinicobiologic 176 Evoluţie şi prognostic 177 Tratament 177

BIBLIOGRAFIE 178

H. **Rinichiul în sindromul Goodpasture** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 179

Etiopatogeneza bolii de fond 179 Tablou clinicobiologic 179 **Manifestările renale** 180 Morfopatologie 180 Tablou clinicobiologic 181 Evoluţie 181 Tratament 181

BIBLIOGRAFIE 182

I. **Rinichiul în sindromul Sjögren** *(Mihai Voiculescu)* 183

Etiologia bolii de fond 184 Patogeneză 184 Tablou clinicobiologic 185 Diagnostic pozitiv 186 Diagnostic diferenţial 186 **Manifestările renale** 186 Prognostic 188 Tratament 188

BIBLIOGRAFIE 189

J. **Rinichiul în sarcoidoză** *(Mihai Voiculescu)* 190

Etiologia bolii de fond 190 Patogeneză 191 Tablou clinicobiologic 192 Diagnostic pozitiv 193 Diagnostic diferenţial 193 **Manifestările renale** 194 Morfopatologie 194 Prognostic 195 Tratament 195

BIBLIOGRAFIE 195

Capitolul 3. **RINICHIUL ÎN BOLILE PREDOMINANT VASCULARE** . . . 197

A. **Rinichiul în hipertensiunea arterială** *(Nicolae Mănescu)* 197

Nefroangioscleroza benignă 197

Tablou clinic 197 **Manifestări renale** 199 Morfopatologie 199

Tablou biologic-funcţional 200 Patogeneză 201 Evoluţie. Complicaţii. Prognostic 201 Diagnostic diferenţial 202 Tratament 202

Nefroangioscleroza malignă 203

Tablou clinic 203 **Manifestări renale** 205 Morfopatologie 205 Tablou biologic-funcţional 206 Patogeneză 207 Evoluţie şi prognostic 207 Complicaţii 208 Diagnostic diferenţial 208 Tratament 208

BIBLIOGRAFIE 210

B. **Rinichiul în periarterita nodoasă** *(Ioan Romoşan)* 211

Patogeneză 211 Tabloul clinicobiologic al bolii de fond 211 **Manifestări renale** 212 Morfopatologie 212 Tablou clinicobiologic 213 Evoluţie şi prognostic 214 Tratament 215

BIBLIOGRAFIE 215

C. **Rinichiul în sindromul hemolitic uremic şi boala Moschowitz** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 216

Etiologia bolii de fond 216 Patogeneză 217 Incidenţă 217 Tablou clinicobiologic 217 **Manifestări renale** 219 Morfopatologie 219 Tablou clinic 220 Evoluţie şi prognostic 220 Tratament 221

BIBLIOGRAFIE 222

D. **Rinichiul în angeitele granulomatoase** *(Mihai Voiculescu)* 223

Granulomatoza limfomatoidă 223

Etiologie 223 Tablou clinicobiologic 224 **Manifestări renale** 224 Tratament 224

Granulomatoza alergică (sindromul Churg-Strauss) 224

Epidemiologie 225 Etiologie 225 Patogeneză 225 Tablou clinicobiologic 225 Diagnostic pozitiv 225 Diagnostic diferenţial 225 **Manifestări renale** 225 Prognostic 226 Tratament 226

BIBLIOGRAFIE 226

E. **Rinichiul în granulomatoza Wegener** *(Ioan Romoşan Mihai Voiculescu)* 226

Etiologia bolii de fond 226 Tablou clinicobiologic 226 **Manifestările renale** 227 Morfopatologie 227 Semne clinicobiologice 228 Evoluţie şi prognostic 228 Tratament 228

BIBLIOGRAFIE 229

Capitolul 4. **RINICHIUL ÎN BOLILE INFECŢIOASE** 230

A. **Rinichiul în infecţiile bacteriene** 230

Boli bacteriene produse de streptococii din grupul A (betahemolitici) *(Marin Voiculescu)* 231

Epidemiologie 231 Etiologie 231 Patogeneză 232 Tablouri clinice 233 Diagnostic 234 **Manifestări renale** 234

Glomerulonefrita acută difuză 234

Patogeneză 235 Tablou clinic 235 Diagnostic 235 Evoluţie 235 Prognostic 236 Tratament 236 Profilaxie 237

Boli bacteriene produse de streptococi din alte grupe *(Marin Voiculescu)* 237

BIBLIOGRAFIE 237

Rinichiul în endocardita infecţioasă *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 238

Tabloul clinicobiologic al bolii de fond 238 **Manifestările re-**

nale 239 Morfopatologie 239 Patogeneză 240 Tablou clinicobiologic 241 Evoluţie şi prognostic 241 Tratament 241
BIBLIOGRAFIE 242

Rinichiul în septicemii *(Marin Voiculescu)* 242
Prevalenţă 243 Etiologie 243 Patogeneză 243 Tablou clinic 244 Date de laborator 244 Evoluţie 244 Diagnostic 244 **Manifestări renale** 244 Morfopatologie 244 Patogeneză 244 Tablou clinicobiologic 245 Prognostic 246 Tratament 246
BIBLIOGRAFIE 246

Rinichiul în infecţiile supurative *(Marin Voiculescu)* 247
Etiologie 247 **Manifestări renale** 247 Patogeneză 247 Tablou clinic 248 Diagnostic 248 Prognostic 248 Tratament 248
BIBLIOGRAFIE 248

Rinichiul în şuntul ventriculoatrial infectat *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 249
Tabloul clinic al infecţiei primare 249 **Manifestări renale** 249 Tablou clinicobiologic 249 Morfopatologie 249 Evoluţie 250 Tratament 250
BIBLIOGRAFIE 250

Rinichiul în tuberculoză *(Nicolae Mănescu)* 250
Morfopatologie 250 Patogeneză 251 Tablou clinic 252 Examene complementare 252 Evoluţie şi prognostic 254 Complicaţii 254 Tratament 255
BIBLIOGRAFIE 256

Rinichiul în sifilis *(Ioan Romoşan)* 256
Tabloul clinicobiologic al bolii de fond 256 **Manifestări renale** 257 Morfopatologie 257 Patogeneză 257 Evoluţie 257 Tratament 258
BIBLIOGRAFIE 258

Rinichiul în leptospiroză *(Ioan Romoşan, Nicolae Mănescu)* . . 258
Tabloul clinicobiologic al bolii de fond 258 **Manifestări renale** 259 Morfopatologie 259 Patogeneză 259 Tablou clinicobiologic 259 Evoluţie 260 Tratament 260
BIBLIOGRAFIE 260

Rinichiul în difterie *(Marin Voiculescu)* 260
Epidemiologia bolii de fond 260 Etiologie 261 Patogeneză 261 Tablou clinic 261 Date de laborator 262 Complicaţii 262 Diagnostic 262 **Manifestări renale** 262 Morfopatologie 262 Tablou clinic 262 Evoluţie 263 Prognostic 263 Tratament 263 Profilaxie 263
BIBLIOGRAFIE 263

Rinichiul în febra tifoidă *(Marin Voiculescu)* 263
Epidemiologia bolii de fond 263 Etiologie 264 Patogeneză 264 Tablou clinic 264 Date de laborator 264 Diagnostic 265 **Manifestările renale** 265 Morfopatologie 265 Forme clinice 265 Prognosticul febrei tifoide 266 Tratament 266 Profilaxie 266
BIBLIOGRAFIE 266

Rinichiul în dizenteria bacilară *(Marin Voiculescu)* 267
Epidemiologia bolii de fond 267 Etiologie 267 Patogeneză 267 Tablou clinic 268 Examene de laborator 268 Complicaţii 268 Diagnostic pozitiv 268 **Manifestările renale** 268 Morfopatologie 268 Patogeneză 268 Tablou clinic 269 Prognostic 269

Tratament 269 Profilaxie 269
BIBLIOGRAFIE 269

Rinichiul în holeră *(Marin Voiculescu)* 269
Epidemiologia bolii de fond 270 Etiologie 270 Patogeneză 270 Tablou clinic 270 Date de laborator 271 Diagnostic 271 **Manifestările renale** 271 Tablou clinic 271 Prognostic 271 Tratament 271 Profilaxie 271
BIBLIOGRAFIE 272

Rinichiul în bruceloză *(Marin Voiculescu)* 272
Epidemiologia bolii de fond 272 Patogeneză 272 Tablou clinic 273 Evoluţie 273 Diagnostic 273 **Manifestările renale** 273 Morfopatologie 273 Tablou clinic 273 Evoluţie 273 Prognostic 273 Tratament 273 Profilaxie 274
BIBLIOGRAFIE 274

Rinichiul în lepră *(Marin Voiculescu)* 274
Epidemiologia bolii de fond 274 Etiologie 274 Patogeneză 274 Tablou clinic 275 Evoluţie 275 Diagnostic 275 **Manifestările renale** 275 Morfopatologie 275 Prognostic 276 Tratament 276 Profilaxie 276
BIBLIOGRAFIE 276

B. **Rinichiul în infecţiile virale** 276
BIBLIOGRAFIE 277

Nefrozonefrita hemoragică *(Marin Voiculescu)* 278
Epidemiologie 278 Etiologie 278 Patogeneză 278 Tablou clinic 279 Date de laborator 279 Diagnostic 279 Prognostic 280 Tratament 280
BIBLIOGRAFIE 280

Rinichiul în adenoviroze *(Marin Voiculescu)* 280
Patogeneza bolii de fond 281 Diagnostic 281 **Manifestări renale** 281 Evoluţie 281 Tratament 281 Profilaxie 281
BIBLIOGRAFIE 281

Rinichiul în boli provocate de virusuri din familia Herpetoviridae *(Marin Voiculescu)* 282
Herpesul 282
Manifestări renale 282 Profilaxie 283
Mononucleoza infecţioasă 283
Epidemiologie 283 Etiologie 283 Patogeneză 283 Tablou clinic 283 Diagnostic 283 **Manifestări renale** 283 Evoluţie şi prognostic 284 Tratament 284
Boala cu virus citomegalic 284
Etiologie 284 Patogeneză 284 Tablou clinic 285 Diagnostic 285 **Manifestările renale** 285 Morfopatologie 285 Tratament 285 Profilaxie 285
Varicela şi herpesul (zona) zoster 285
Epidemiologie 286 Tablou clinic 286 Diagnostic 286 **Manifestările renale** 286 Prognostic 286 Tratament 287 Profilaxie 287
BIBLIOGRAFIE 287

Rinichiul în gripă şi în alte viroze respiratorii *(Marin Voiculescu)* 287
BIBLIOGRAFIE 288

Rinichiul în hepatita cu virus B *(Marin Voiculescu)* 288
Forme clinicoevolutive 288 **Manifestări renale** 289
BIBLIOGRAFIE 289

Scanned with OKEN Scanner

Rinichiul în enteroviroze *(Marin Voiculescu)* 290
BIBLIOGRAFIE 291

Rinichiul în sindromul de deficiență imunitară cîștigată *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoșan)* 291
Incidență 291 Tablou clinicobiologic 291 Evoluție 292 **Manifestări renale** 292 Morfopatologie 292 Tablou clinicobiologic 292 Metode terapeutice 292
BIBLIOGRAFIE 292

C. **Rinichiul în bolile parazitare** 293

Rinichiul în malarie *(Marin Voiculescu)* 293
Patogeneză 293 Forme clinice 294 Tratament 295
Rinichiul în schistosomiază *(Marin Voiculescu)*. 295
Agent cauzal 295 Diagnostic 295 Morfopatologie 295 Tablou clinic 295 Evoluție 296 Tratament 296
Rinichiul în filarioză *(Marin Voiculescu)* 296
Manifestări renale 296
Rinichiul în tripanosomiază *(Marin Voiculescu)* 297
Rinichiul în Kala-azar (leishmanioza viscerală) *(Marin Voiculescu)* 297
Forme clinice 297 **Manifestări renale** 297
Rinichiul în echinococoză *(Marin Voiculescu)* 297
Rinichiul în trichineloză *(Marin Voiculescu)* 298
Tablou clinicobiologic al bolii de fond 298 **Manifestări renale** 299 Morfopatologie 299 Patogeneză 299 Tablou clinicobiologic 299 Evoluție 299 Tratament 300
BIBLIOGRAFIE 300

Capitolul 5. RINICHIUL ÎN BOLILE HEMATOLOGICE *(Ioan Romoșan, Nicolae Mănescu)* 301

A. **Rinichiul în anemia drepanocitară** 301
Tabloul clinicobiologic al bolii de fond 301 **Manifestările renale** 302 Patogeneză 302 Morfopatologie 302 Modificări hemodinamice 303 Modificări funcționale renale 303 Manifestări clinice 304 Tratament 305

B. **Rinichiul în hemopatiile maligne** 305
Tablou clinicobiologic 306 **Manifestările renale** 306 Invazia parenchimului renal 307 Afectarea secundară a parenchimului renal 307 Tulburările metabolice 309
BIBLIOGRAFIE 310

Capitolul 6. RINICHIUL ÎN BOLILE NEOPLAZICE VISCERALE *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoșan)* 313

Morfopatologia bolii de fond 313 Patogeneză 314 **Manifestările renale** 314 Invadarea tumorală renală directă 314 Afectarea renală secundară în bolile neoplazice extrarenale 314
BIBLIOGRAFIE 316

Capitolul 7. RINICHIUL ȘI NEFROTOXICITATEA *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoșan)* 318

Incidență 319 Patogeneză 319

A. **Nefropatii toxice generatoare de insuficiență renală acută** 321
Intoxicația cu nefrotoxice tubulare 321

Incidență 321 Factori favorizanți 321 Tablou clinicobiologic 322 Antibioticele 322 Analgeticele și antipireticele 326 Anestezicele 326 Substanțele de contrast iodate 326 Metalele grele 326 Solvenții organici 328 Etilenglicolul 329 Erbicidele 329 Substanțele methemoglobinizante 329 Intoxicația cu ciuperci 329 Agenții chelatori 329 Heroina 329
Uropatiile obstructive acute 329
Substanțele de contrast 329 Metotrexatul 330 Metoxifluranul 330 Sulfamidele 330 .
Nefropatiile glomerulare acute 330
Poliarteritele toxice 331
Nefritele tubulointerstițiale acute toxice 331
Etiologie 331 Patogeneză 332 Morfopatologie 333 Tablou clinic 333 **Manifestări renale** 333 Diagnostic 334 Evoluție 334 Prognostic 335 Tratament 335
Sindromul hemolitic uremic medicamentos 335

B. **Nefropatii toxice generatoare de insuficiență renală cronică** . . . 335
Nefropatii tubulointerstițiale cronice de natură toxică 335
Nefropatia analgezică 335
Etiologie 335 Morfopatologie 336 Patogeneză 337 Tablou clinicobiologic 337 **Manifestări renale** 338 Evoluție și prognostic 339 Complicații 339 Diagnostic pozitiv 340 Diagnostic diferențial 340 Tratament 340
Nefropatii tubulointerstițiale cronice prin intoxicații cu metale grele 341
NIC prin intoxicație cu plumb 341 Morfopatologie 341 NIC prin intoxicație acută sau cronică cu cadmiu 342
Uropatii obstructive cronice 342
Nefropatii glomerulare cronice de origine toxică 342
Patogeneză 343 Tablou clinic 343 Evoluție 343 Tratament 345

C. **Nefropatii toxice generatoare de tulburări hidroelectrolitice și acidobazice** 345
BIBLIOGRAFIE 347

Capitolul 8. RINICHIUL ÎN BOLILE HEPATICE *(Ioan Romoșan, Nicolae Mănescu)* 351

A. **Tulburarea reglării renale a sodiului** 351
B. **Tulburarea reglării renale a apei** 352
C. **Tulburarea acidifierii renale** 353
D. **Sindromul hepatorenal** 353
Patogeneză 354 Tablou clinicobiologic 354 Diagnostic diferențial 355 Evoluție și prognostic 355 Tratament 356
E. **Insuficiența renală acută** 356
Necroza tubulară acută 356 IRA după administrarea diureticelor 357
F. **Nefropatiile glomerulare** 357
Morfopatologie 358 Patogeneză 358 Tablou clinicobiologic 358 Evoluție și prognostic 359 Tratament 359
G. **Vasculita sistemică cu afectare renală** 359
BIBLIOGRAFIE 360

Capitolul 9. RINICHIUL ÎN BOLILE CARDIOVASCULARE *(Mihai Voiculescu)* 363

A. Rinichiul în insuficienţa cardiacă 364

B. Rinichiul în infarctul miocardic 369
Morfopatologie 369 Patogeneză 370

C. Rinichiul în boli cardiace emboligene 370
Endocardita bacteriană 371 Stenoza mitrală 371 Mixomul atrial 371 Explorarea instrumentală 371

D. Rinichiul în şocul cardiogen 371

E. Rinichiul în hipertensiunea arterială 371

F. Rinichiul în endocardite 371
BIBLIOGRAFIE 371

Capitolul 10. RINICHIUL ÎN MALFORMAŢIILE CONGENITALE *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 373

A. Agenezia renală 373

B. Hipoplazia renală 373
Morfopatologie 373

C. Rinichiul „în potcoavă" 374
Morfopatologie 374 Tablou clinic 374

D. Ectopia renală 375
Morfopatologie 375 Tablou clinicobiologic 375

E. Bolile chistice ale rinichilor 375
Rinichiul polichistic 375
Morfopatologie 377 Patogeneză 377 Tablou clinic 377 Explorarea funcţională renală 378 Examenul radiologic 378 Diagnostic pozitiv 378 Anomalii asociate 378 Evoluţie 378 Prognostic 379 Complicaţii 379 Tratament 379
Boala chistică a medularei renale 380
Morfopatologie 381 Patogeneză 381 Tablou clinic 381 Probe biologice 382 Examen radiologic 382 Evoluţie 382 Tratament 382
Boala medulară renală spongioasă (boala Cacchi şi Ricci) 382
Morfopatologie 382 Tablou clinic 383 Examen radiologic 383 Evoluţie 383 Prognostic 383 Tratament 383
Chisturile renale simple 383
Morfopatologie 383 Tablou clinic 384 Examen radiologic 384 Diagnostic 384 Evoluţie 384 Tratament 384
BIBLIOGRAFIE 384

Capitolul 11. RINICHIUL ÎN BOLI EREDOFAMILIALE ŞI TULBURĂRI SIMILARE CU ALTĂ ETIOLOGIE *(Ioan Romoşan, Nicolae Mănescu)* 386

A. Boli eredofamiliale cu afectare predominant glomerulară 386
Nefrita ereditară cronică cu surditate (sindromul Alport) . . . 386
Tabloul clinic al bolii de fond 386 **Manifestările renale** 387 Morfopatologie 387 Diagnostic diferenţial 378 Patogeneză 387 Tablou clinicobiologic 387 Evoluţie 388 Tratament 388
Angiokeratoma corporis diffusum universale (boala Fabry) . . . 388
Tablou clinic 388 **Manifestările renale** 388 Morfopatologie 388 Evoluţie 389 Tratament 389

Scanned with OKEN Scanner

Osteoonicodisplazia ereditară (sindromul „unghie-rotulă") . . . 389
Tablou clinic 389 **Manifestări renale** 389 Morfopatologie 389 Evoluţie 389 Tratament 390
Sindromul nefrotic congenital (tipul finlandez) 390
Tablou clinicobiologic 390 Morfopatologie 390 Diagnostic 390 Patogeneză 390 Tratament 390
Alte boli eredofamiliale cu afectare predominant glomerulară 390

B. Boli eredofamiliale cu afectare predominant tubulară 391
Defecte tubulare renale ale transportului fosfatului 391
Rahitismul rezistent la vitamina D. 391
Tablou clinicobiologic 391 **Manifestări renale** 392 Patogeneză 392 Evoluţie 392 Tratament 392
Defecte tubulare renale ale transportului aminoacizilor 392
Boala Hartnup. 393
Tablou clinicobiologic 393 Patogeneză 393 **Manifestări renale** 393 Evoluţie 393 Tratament 393
Cistinuria 394
Morfopatologie 394 Patogeneză 394 Tablou clinicobiologic 394 **Manifestări renale** 394 Evoluţie 395 Tratament 395
Tulburări ale transportului glucozei 396
Morfopatologie 396 Patogeneză 396 Diagnostic 396 Tratament 397
Sindromul Fanconi 397
Patogeneză şi morfopatologie 398 Tablou clinicobiologic 398 **Manifestări renale** 398 Evoluţie 399 Tratament 399
Diabetul insipid nefrogen (vasopresinrezistent) 399
Etiologie 399 Patogeneză 399 Tablou clinic 400 **Manifestări renale** 400 Morfopatologie 400 Tablou clinicobiologic 401 Evoluţie 402 Tratament 402
Acidoza tubulară renală 402
Acidoza tubulară renală distală (ATRD) 403
Morfopatologie 404 Patogeneză 405 Tablou clinicobiologic 405 **Manifestări renale** 405 Evoluţie şi prognostic 407 Tratament 407
Acidoza tubulară renală proximală (ATRP) 408
Etiologie 409 Patogeneză 409 Tablou clinicobiologic 409 Tratament 410 Diagnostic diferenţial 410
Acidoza tubulară renală hiperkaliemică 411
Etiologie 411 Patogeneză 411 Tratament 411
BIBLIOGRAFIE 411

Capitolul 12. RINICHIUL ÎN SARCINĂ *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 415

A. Preeclampsia 416
Morfopatologie 416 Patogeneză 417 Tablou clinicobiologic 418 Incidenţă 418 **Manifestări renale** 419

B. Eclampsia 424
Tablou clinicobiologic 424 Evoluţie 425 Prognostic 425

C. Preeclampsia supraadăugată 425
Tablou clinicobiologic 426 Evoluţie 426

D. Tratamentul preeclampsiei şi eclampsiei 426
Tratamentul formelor uşoare şi moderate de preeclampsie . . . 427
Tratamentul formelor severe de preeclampsie şi tratamentul eclampsiei 428

Scăderea valorilor tensionale 428 Prevenirea convulsiilor în preeclampsia severă şi tratamentul lor în eclampsie 430 Măsuri de reanimare şi terapie intensivă 430 Stabilirea momentului terminării sarcinii 431

E. **Hipertensiunea arterială gestaţională** 431

F. **Insuficienţa renală acută în cursul sarcinii** 432
Etiologie 432 Morfopatologie 432 Tablou clinicobiologic 432

Insuficienţa renală acută prin cauze neobstetricale 433
Insuficienţa renală acută prin cauze obstetricale 433
Insuficienţa renală acută din preeclampsia severă şi din eclampsie 433 Insuficienţa renală acută din *abruptio placentae* şi din alte complicaţii ale sarcinii 433

Necroza corticală renală bilaterală 433
Tablou clinicobiologic 434

Insuficienţa renală acută specifică sarcinii 434
Insuficienţa renală acută din atrofia galbenă pseudoacută obstetricală (steatoza acută hepatică gravidică) 434 Insuficienţa renală acută postpartum idiopatică (sindromul hemolitic uremic postpartum) 434
Tratamentul insuficienţei renale acute din sarcină 434

G. **Pielonefrita acută gravidică** 435
Tablou clinicobiologic 435 Prognostic 436 Tratament 436

H. **Bacteriuria asimptomatică în sarcină** 437
Incidenţă 437 Evoluţie 437 Tratament 438
BIBLIOGRAFIE 438

Capitolul 13. RINICHIUL ÎN BOLILE CUTANATE *(Ioan Romoşan, Mihai Voiculescu, Nicolae Mănescu)* 443

A. **Psoriazisul** 443

B. **Eritemul multiform** 443

C. **Necroliza epidermică acută** (sindromul Lyell) 444

D. **Dermatita atopică** 444

E. **Dermatita herpetiformă** (boala Düring-Brocq) 444
BIBLIOGRAFIE 445

Capitolul 14. RINICHIUL ÎN BOALA DE IRADIERE *(Ioan Romoşan, Nicolae Mănescu)* 447

Morfopatologie 447 Patogeneză 448 Tablou clinic 448 Tratament 449

BIBLIOGRAFIE 449

Capitolul 15. RINICHIUL ÎN OBSTRUCŢIILE URINARE (Nefropatia obstructivă) *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 451

Etiologie 451 Incidenţă 451 Morfopatologie 451 Patogeneză şi fiziopatologie 453 Modificările presiunii hidrostatice 454 Modificările funcţionale renale 455 Manifestări clinice 458 Explorări de laborator 460 Semne radiologice şi ultrasonografice 460 Evoluţie 462 Complicaţii 462 Prognostic 463 Tratament 463

BIBLIOGRAFIE 464

Capitolul 16. RINICHIUL ÎN TRANSPLANTAREA RENALĂ (*Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan*) 466

A. Deficitul funcţional al grefonului renal 467
Reacţia de rejet 468
Rejetul hiperacut 469 Patogeneză 469 Morfopatologie 469 Tablou clinic 469 Tratament 470 Rejetul acut 470 Morfopatologie 470 Patogeneză 471 Tablou clinicobiologic 471 Tratament 473 Rejetul cronic 474 Morfopatologie 474 Patogeneză 474 Tablou clinicobiologic 474 Tratament 475

B. Leziunile glomerulare ale grefonului renal 477
Glomerulonefrita recidivantă 477
Incidenţă 477 Patogeneză 477 Tablou clinicobiologic 477 Dificultăţi diagnostice 478 Tratament 479
Glomerulonefrita *de novo* 479
Glomerulonefrita de rejet 480

C. Nefropatia obstructivă a grefonului renal 480

D. Infecţia tractului urinar după transplantare renală 481

E. Stenoza arterială a transplantului renal 482

F. Hipertensiunea arterială după transplantare renală 482
Tratament 483
BIBLIOGRAFIE 484

TABLE OF CONTENTS 489
СОДЕРЖАНИЕ 505

Introducere

Monografia abordează un domeniu de importanţă majoră în cadrul bolilor renale. Nefropatiile secundare sînt, într-adevăr, boli frecvent întîlnite în practică, afectînd toate categoriile de vîrstă şi putînd duce chiar la moartea pacientului prin instalarea insuficienţei renale terminale. Pe de altă parte, în timp ce majoritatea bolilor renale nu au o etiologie precizată, fiind considerate drept „primitive" şi ca atare neavînd un tratament specific, în grupul larg al nefropatiilor secundare cauza bolii poate fi stabilită şi se pot aplica măsuri preventive, iar tratamentul poate fi uneori curativ, evitîndu-se evoluţia spre insuficienţă renală terminală şi deces.

În practică, nefropatiile secundare sînt însă mai puţin recunoscute, fiind extrem de diverse. Ele pot surveni destul de frecvent în anumite condiţii cum sînt : bolile sistemice şi colagenozele, sarcina, bolile de metabolism (diabet zaharat, gută ş.a.), amiloidoza, mielomul multiplu, neoplazii diverse, leucemii, limfoame, bolile infecţioase, intoxicaţiile medicamentoase sau toxice industriale, obstrucţiile tractului urinar, bolile vasculare, cardiace, hepatice, cutanate etc.

Scopul lucrării este de a atrage atenţia medicilor asupra afectării renale din cursul acestor condiţii morbide şi de a face cunoscute particularităţile clinicobiologice, morfopatologice şi patogenetice, precum şi posibilităţile terapeutice specifice acestor nefropatii.

S-a considerat util ca, în majoritatea cazurilor, să fie redate pe scurt şi manifestările extrarenale, clinice şi biologice ale bolilor şi condiţiilor patologice de fond, aceste date putînd fi folosite la stabilirea naturii afectării renale şi la încadrarea acesteia printre manifestările secundare ale bolii de bază.

În concordanţă cu concepţiile actuale din nefrologie, afectarea renală a fost prezentată sub forma unor sindroame clinicobiologice principale (sindrom nefritic acut, rapid progresiv sau cronic, sindrom nefrotic, anomalii urinare izolate, insuficienţă renală acută sau cronică) şi a fost încadrată în forme anatomoclinice. Acest mod de abordare oferă posibilitatea stabilirii unui diagnostic mai exact, în conformitate cu cunoştinţele şi progresele actuale ale nefrologiei clinice, oferind totodată o orientare prognostică şi terapeutică corespunzătoare.

Lucrarea se bazează pe un bogat material de studiu din domeniul bolilor renale, fiind redactată prin coroborarea experienţei personale a autorilor cu numeroasele date recent publicate în nefrologie. Iconografia este originală şi oglindeşte utilizarea largă de către autori a biopsiei renale pentru studiul histopatologic al alteraţiilor renale din diverse boli sau condiţii patologice.

Spectrul larg al afecţiunilor abordate interesează nu numai medicii internişti şi nefrologi, nu numai medicii generalişti, ci şi diverşi specialişti din alte domenii (chirurgi, urologi, obstetricieni, hematologi, imunologi, infecţionişti ş.a.), punînd la dispoziţia acestora un instrument util de lucru în practica medicală.

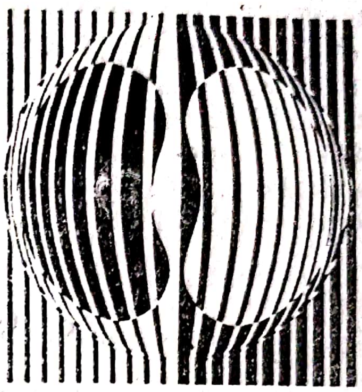
AUTORII

Scanned with OKEN Scanner

A. RINICHIUL ÎN DIABETUL ZAHARAT

Capitolul 1

RINICHIUL



în bolile metabolice

În cursul diabetului zaharat, afectarea rinichiului reprezintă o complicaţie importantă prin frecvenţa, gravitatea şi evoluţia sa care duce deseori la insuficienţă renală şi deces. La diabetici pot apărea diverse forme de atingere renală, în raport cu structurile predominant interesate. Afectarea primară, care se constată practic în toate cazurile, este o alterare a capilarelor glomerulare, ducînd la diverse leziuni de glomeruloscleroză diabetică. În alte cazuri, manifestările clinico-biologice sînt legate de afectarea altor structuri ale parenchimului renal : tubulointerstiţiale (pielonefrita, necroza papilară) şi vasculare (arterio- şi arterioloscleroza renală). Se mai poate asocia, mai rar, şi o nefropatie obstructivă, consecutivă disfuncţiei vezicale neurogene (tabelul 1.1).

Aceste forme anatomoclinice pot apărea în mod izolat sau se pot asocia în grade variabile, mai ales în stadiul avansat al diabetului, în care precizarea diagnosticului nu mai este posibilă decît prin examenul morfopatologic al rinichiului. „Nefropatia diabetică" trebuie deci considerată drept un termen general care cuprinde toate formele de afectare renală la diabetici.

Dintre leziunile renale, numai glomeruloscleroza nodulară este specifică diabetului zaharat şi a fost descrisă de Kimmelstiel şi Wilson (1936). Ulterior s-a insistat şi asupra unor leziuni glomerulare care sînt nespecifice, însă sînt mai frecvent întîlnite : glomeruloscleroza difuză, descrisă de Fahr şi de Bell (1942), şi glomeruloscleroza exsudativă, descrisă de Spühler şi Zollinger (1943).

Incidenţa nefropatiei diabetice a crescut considerabil odată cu aplicarea terapiei insulinice, care deşi a permis prelungirea duratei de viaţă

Tabelul 1.1

Formele anatomoclinice ale nefropatiei diabetice

I. CU AFECTARE GLOMERULARĂ
- Glomeruloscleroza diabetică (GSD) :
  - cu leziuni difuze
  - cu leziuni nodulare
  - cu leziuni exsudative
- Anevrismele glomerulare

II. CU AFECTARE TUBULO-INTERSTIŢIALĂ
- Pielonefrita diabetică (acută şi cronică)
- Necroza papilară renală
- Leziunea Armanni-Ebstein
- Nefropatia obstructivă

III. CU AFECTARE VASCULARĂ
- Arterioscleroza renală
- Arterioloscleroza renală

Scanned with OKEN Scanner

a bolnavilor, a favorizat dezvoltarea leziunilor renale la un număr mare de diabetici.

Nefropatia diabetică apare la 30–50% din cazurile cu diabet zaharat tip 1 şi 2 (Mauer şi colab., 1978), iar dacă ţinem seama de incidenţa crescută a diabetului zaharat în populaţia generală (5% Marble, 1971; 1,1% Mincu, 1977; 1,5–2% Băcanu şi colab., 1980; 5% Nasr, 1983) rezultă că în practica medicală nefropatia diabetică este deosebit de frecventă. În prezent se apreciază că 5–15% din totalul diabeticilor decedează prin cauze renale (Balodimos, 1971; Papper, 1984), în timp ce la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 (juvenil) acest procent ajunge la 50% (Knowles, 1976; Papper, 1984). Insuficienţa renală este o cauză frecventă de moarte la diabetici, fiind considerată de 17 ori mai frecventă decît la populaţia nediabetică (Tisher şi McCoy, 1976).

a) Glomeruloscleroza diabetică

Este forma cea mai frecventă şi mai tipică a nefropatiei diabetice, survenind mai ales la diabeticii tineri şi la cei cu diabet neechilibrat metabolic.

Patogeneza nu este complet elucidată, dar se recunoaşte că boala apare în cadrul atingerii generalizate a vaselor mici din diverse organe (microangiopatia difuză a diabetului zaharat). Pentru a explica apariţia acestei microangiopatii au fost propuse mai multe ipoteze (metabolică, genetică, imunologică ş.a.).

— Ipoteza *metabolică* consideră alteraţiile vasculare şi, în special, leziunile membranei bazale glomerulare drept consecinţă a tulburărilor metabolice (glucidice, lipidice, protidice), biochimice şi hormonale proprii diabetului zaharat şi produse de deficitul relativ sau absolut de insulină.

Ipoteza metabolică este susţinută de datele care arată că microangiopatia nu apare în faza incipientă a diabetului şi este mai puţin importantă la bolnavii echilibraţi metabolic. Studii mai recente arată că îngroşarea membranei bazale apare la 1,5–2,5 ani de la debutul diabetului, iar proteinuria de obicei după 10 ani de evoluţie. S-a arătat de asemenea că, la diabeticii cu glomeruloscleroză diabetică (GSD), membrana bazală glomerulară conţine cantităţi crescute de hidroxilizină şi dizaharizi cu legătură hidroxilizinică (glucozilgalactoză) (Romen, 1980). De asemenea glucoziltransferaza renală, enzimă importantă în sinteza membranară, este crescută în membrana bazală la şoarecii cu diabet aloxanic, dar revine la normal prin tratament insulinic. Tot în sprijinul ipotezei metabolice pledează şi apariţia de leziuni glomerulare în rinichiul normal transplantat la un pacient diabetic (Papper, 1984).

— Ipoteza *genetică* consideră că boala are la bază un defect celular somatic genetic primar, în mare parte independent de deficitul efectului insulinei (Balodimos, 1971). Acest defect celular de natură neprecizată ar duce la o rată accelerată de moarte şi regenerare a celulelor, care devin astfel mai susceptibile la diverşi factori lezionali (infecţii virale, agresiuni toxice sau chimice, ischemie ş.a.).

Scanned with OKEN Scanner

— Ipoteza *imunologică* se bazează pe evidenţierea de anticorpi şi complexe imune la nivelul membranei bazale glomerulare (insulină-anticorpi antiinsulină, imunoglobuline, complement), care ar reprezenta un stimul de creştere a mezangiului, alterare caracteristică glomerulosclerozei diabetice. Dar localizarea componentelor plasmatice la nivelul glomerulilor ar putea fi explicată şi pe baze neimunologice, fie prin captare nespecifică, fie prin localizare secundară disfuncţiei mezangiului sau a membranei bazale capilare.

În prezent, numeroşi autori consideră că în patogeneza glomerulosclerozei diabetice intervine o „boală generalizată a membranei bazale", a cărei leziune specifică reprezintă alterarea iniţială şi precoce a metabolismului membranei bazale, alterare de cauză multifactorială.

Morfopatologie. În cadrul macro- şi microangiopatiei generalizate din diabetul zaharat, rinichiul este principalul organ afectat.

Deoarece leziunile cele mai importante apar la nivelul glomerulilor şi la nivelul arteriolelor aferente şi eferente, diferitele leziuni vasculo-glomerulare sînt de obicei descrise sub denumirea de „glomeruloscleroză diabetică".

Principalele modificări din glomeruloscleroza diabetică sînt: leziunile nodulare, difuze, exsudative, de hialinoză şi îngroşarea membranelor bazale.

Leziunile nodulare intercapilare sînt considerate ca cele mai caracteristice pentru glomeruloscleroza diabetică. Au fost semnalate atît în diabetul latent cît şi în prediabet. Leziunile constau din unul sau mai mulţi noduli mezangiali, de dimensiuni variabile, în general acelulari, situaţi la periferia lobulilor şi delimitaţi de capilare cu ectazii pseudoanevrismale (Nakamoto şi colab., 1980). Pe coloraţiile uzuale nodulii sînt uşor de recunoscut şi apar ca mase sferice, eozinofile, mai mult sau mai puţin omogene (fig. 1.1). Se colorează PAS-pozitiv, iar pe impregnarea argentică prezintă o structură fibrilară argirofilă cu o dispoziţie concentrică lamelară. Histochimic se evidenţiază lipide şi mucopolizaharide. Numărul glomerulilor afectaţi variază de la un caz la altul, iar într-un glomerul există de obicei noduli multipli. Cu rare excepţii, leziunea nodulară unică este suficientă pentru stabilirea diagnosticului (fig. 1.2). Formarea nodulilor pare să fie precedată de o acumulare progresivă de matrice mezangială. Membranele bazale capilare prezintă o îngroşare neregulată care creşte progresiv, paralel cu sporirea matricei mezangiale (Herf şi colab., 1979).

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu glomerulonefrita lobulară în care formaţiuni nodulare hialine asemănătoare cu cele din nefropatia diabetică se găsesc în porţiunea centrolobulară a totalităţii globulilor glomerulari.

Leziunile difuze intercapilare apar deseori asociate cu cele nodulare. Principalele modificări constau în lărgirea difuză a mezangiului, care include fine structuri fibrilare. Membranele bazale apar îngroşate. Aproape toţi glomerulii sînt interesaţi, cu o accentuare a desenului lobular amintind aspectul glomerulonefritei proliferativ-mezangiale. În unii glomeruli se pot surprinde aspecte de trecere către o leziune nodulară. Proliferarea celulelor endocapilare este minimă sau absentă (fig. 1.3.).

Îngroșarea membranelor bazale este considerată drept un aspect esențial în glomeruloscleroza diabetică. În cazurile avansate de diabet îngroșarea membranelor bazale și a mezangiului apar asociate. Leziunile primare constau în îngroșări focale și segmentare, prin depozite granulare electronodense intramembranoase. Leziunile exsudative apar ca depozite eozinofile omogene, descrise ca *fibrin caps* și *capsular drops*. Aspectul de calotă fibrinoidă (*fibrin cap*) este dat de depozite eozinofile localizate în concavitatea capilarelor periferice (fig. 1.4). Aspectul de picătură capsulară (*capsular drop*) este dat de mici depozite de material PAS-pozitiv situate între membrana bazală a capsulei Bowman și celulele epiteliale ale foiței parietale. În microscopia electronică aceste depozite apar ca materiale intens electrondense (fig. 1.5).

În imunofluorescență se relevă IgG, IgM, complement și fibrină.

În unele cazuri de nefropatie diabetică s-au descris leziuni de glomerulită extracapilară cu semilune epiteliale, ce pot umple întreg spațiul Bowman care, cu timpul, se fibrozează.

Arteriolohialinoza este considerată ca o componentă a microangiopatiei diabetice, fiind prezentă în peste 70% din biopsii. Leziunea s-a semnalat în stadiile cele mai precoce ale nefropatiei diabetice, sub formă de incluzii hialine subendoteliale și între celulele musculare ale mediei. În stadiile avansate, peretele arteriolar este uniform îngroșat prin acumularea unui material eozinofil, omogen, de tip hialin. În nefropatia diabetică, hialinoza arteriolară interesează atît arteriola aferentă cît și cea eferentă, iar gradul de îngroșare al pereților arteriolari este în raport cu durata diabetului zaharat (fig. 1.6). Modificările interstițiale sînt punctate de o fibroză difuză cu infiltrate limfoplasmocitare a căror intensitate crește în raport cu durata diabetului și cu gradul leziunilor de ateroscleroză. În formele avansate de glomeruloscleroză diabetică, tubii prezintă diferite grade de atrofie cu o îngroșare marcată a membranelor bazale. În epiteliul tubilor contorți distali, apar acumulări marcate de glicogen (leziunea Armanni-Ebstein), descrise mai ales în rinichii bolnavilor decedați prin comă diabetică.

La microscopul electronic, modificările cele mai precoce se prezintă sub forma unei îngroșări a matricei mezangiale, de 2—3 ori față de normal. Creșterea matricei mezangiale duce la formarea nodulilor hialini.

S-a sugerat că substanța hialină din glomeruloscleroza diabetică este compusă dintr-un material cu proprietăți similare cu cele ale matricei mezangiale, conținînd fibrile de aproximativ 100 Å; celulele mezangiale sînt de aspect normal, dar uneori conțin material intracitoplasmatic electronodens, posibil de natură lipidică. În leziunile difuze îngroșarea matricei mezangiale este prezentă în tot ghemul capilar glomerular.

Cea mai precoce și caracteristică leziune vizibilă în microscopia electronică este îngroșarea membranei bazale glomerulare prin depozite fine granulare în poziție subendotelială și subepitelială (fig. 1.7).

Leziunile exsudative apar, la microscopul electronic, constituite din depozite de fibrină (*fibrin cap*) cu un aspect omogen, obstruînd adesea lumenul capilarelor din porțiunea periferică a glomerulilor.

Diagnosticul diferențial histologic al leziunilor nodulare din glomeruloscleroza diabetică trebuie făcut cu glomerulonefrita lobulară, cu cea

membranoproliferativă şi cu nefropatia amiloidă. În glomeruloscleroza diabetică nodulară, nodulii sînt prezenţi uneori în anumiţi lobuli, iar în nefropatia amiloidă nodulii prezintă o metacromazie caracteristică.

Tablou clinicobiologic. Glomeruloscleroza diabetică nu are o simptomatologie caracteristică, iar tabloul clinicobiologic este diferit în raport cu momentul observaţiei, vîrsta bolnavului şi modificările histologice subiacente.

La majoritatea pacienţilor între stabilirea diagnosticului de diabet zaharat şi apariţia manifestărilor nefropatiei (proteinurie sau azotemie) există un interval mediu de 13 ani (3—30 ani, Papper, 1984).

Glomeruloscleroza diabetică prezintă patru manifestări clinicobiologice principale: filtraţie glomerulară supranormală; proteinurie; sindrom nefrotic; insuficienţă renală.

Filtraţia glomerulară este crescută în stadiul precoce, această anomalie putînd persista mai mulţi ani fără să se însoţească de manifestări clinice (vezi tot în cadrul acestui capitol, *Explorarea funcţională renală*).

Primul semn decelat de obicei este o *proteinurie* izolată şi de intensitate redusă. Iniţial, proteinuria este intermitentă, caracter pe care uneori îl poate păstra şi timp de mai mulţi ani de zile. Proteinuria este la început sub 1 g/24 ore şi este de tip selectiv, dar în stadiile avansate devine neselectivă şi poate creşte brusc în intensitate (Carrie şi colab., 1980). Corelaţia dintre proteinurie şi severitatea leziunilor histologice este doar relativă, dar numeroase studii sugerează că dezvoltarea proteinuriei la un diabetic, în special de tip 1 (juvenil), indică o evoluţie progresivă şi defavorabilă, care duce ulterior, în cel mult 5 ani, la insuficienţă renală la un mare număr dintre aceşti pacienţi (Scarpioni, 1981). Proteinuria se poate asocia rareori şi cu hematurie discretă (10 000—20 000 hematii pe minut). Cînd hematuria este semnificativă trebuie exclusă suspiciunea de necroză papilară, tumori renale sau glomerulonefrită cronică în activitate.

În stadiul manifest, există frecvent o triadă considerată drept caracteristică, reprezentată de proteinurie, hipertensiune arterială şi sindrom nefrotic, dar în practică tabloul clinic nu se deosebeşte de acela al unei glomerulonefrite cronice care evoluează spre insuficienţă renală.

Hipertensiunea arterială apare în 20—40% din cazuri şi de obicei numai după o perioadă mai îndelungată de persistenţă a proteinuriei. În faza terminală, hipertensiunea arterială este severă şi prezintă complicaţii vasculare (Lundback, 1979; Papper, 1984; Romoşan şi colab., 1984).

Trebuie însă menţionat că, la bolnavii cu glomeruloscleroză diabetică, se dezvoltă rareori o hipertensiune arterială malignă, iar majoritatea studiilor anatomopatologice nu au constatat prezenţa necrozei fibrinoide arteriolare. Aceste date corespund cu concepţia majorităţii autorilor care consideră hipertensiunea din nefropatia diabetică drept o hipertensiune cu renină scăzută. Scăderea funcţiei sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate fi explicată prin mai multe mecanisme, dintre care vom analiza numai două:

— diminuarea stimulării producerii reninei, în urma creşterii volumului sanguin, care are loc pe de o parte prin creşterea *clearance*-ului apei libere, drept consecinţă a leziunilor renale, iar pe de altă parte prin creşterea osmolalităţii plasmatice legate de hiperglicemie;

— scăderea reninei circulante produsă prin mecanisme multiple: blocarea eliberării reninei din celulele juxtaglomerulare, din cauza hialinizării arteriolelor aferente; deficitul de sinteză; scăderea stimulării reninice în urma diminuării catecolaminelor circulante (Chriestlieb, 1982).

Hipertensiunea arterială se dezvoltă la acești bolnavi odată cu progresiunea bolii renale, datorită creșterii debitului cardiac (prin mărirea volumului sanguin și prin anemia nefrogenă) și a creșterii rezistenței vasculare periferice (prin îngustarea lumenului arteriolar, datorită hialinizării).

O parte din pacienții cu glomeruloscleroză diabetică rămîn normotensivi, mecanismele de inducere a hipertensiunii menționate mai sus fiind contracarate de anumiți factori hipotensori: scăderea concentrației de angiotensină II circulantă, diminuarea aldosteronului și creșterea consecutivă a excreției de sodiu la nivelul tubului contort distal. La unii bolnavi hipoaldosteronismul poate fi chiar important, antrenînd o hiperkaliemie cu pericol vital.

Sindromul nefrotic apare cu o frecvență variabilă (10—20%, Lundbaek, 1979; Romoșan și colab., 1982; 70%, Papper, 1984), fiind mai deseori întîlnit la pacienții tineri cu leziuni de glomeruloscleroză difuză sau mixtă. În cadrul nefropatiei diabetice, sindromul nefrotic are tendința de a surveni tardiv, după mai mulți ani de proteinurie, dar implică o evoluție deosebit de nefavorabilă, apariția sa fiind în general asociată cu scăderea semnificativă a filtrației glomerulare. Datele clinice și de laborator nu diferă de acelea ale unui sindrom nefrotic de altă etiologie, dar hematuria este mai rar întîlnită, iar edemele sînt de obicei masive și refractare la diuretice, fiind uneori asociate cu insuficiență cardiacă congestivă. O particularitate a glomerulosclerozei diabetice este faptul că sindromul nefrotic poate persista și în stadiul de insuficiență renală cronică avansată, proteinuria menținîndu-se de intensitate crescută, chiar cînd filtrația glomerulară ajunge sub 10 ml/minut (Bricker și Lubowitz, 1971).

Stadiul de *insuficiență renală* debutează după o evoluție medie de 20 ani a diabetului zaharat, dar odată ce s-a instalat insuficiența renală, bolnavii mai supraviețuiesc în medie doar 2—8 ani (Tisher și McCoy, 1976; Kussman și colab., 1976; Jones și colab., 1979. O caracteristică a acestui stadiu de insuficiență renală este acocierea sa cu alte complicații frecvente ale diabetului zaharat, iar alterarea stării generale este mai rapidă decît în insuficiența renală datorată altor cauze. Aproximativ 2/3 din diabetici decedează cu insuficiență renală, dar în majoritatea cazurilor exitusul este marcat de accidente vasculare, cardiace sau cerebrale.

Apariția insuficienței renale produce unele modificări importante în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul: crește pragul renal al glucozei, diminuează necesitatea de insulină, crește sensibilitatea la stimuli hipoglicemianți și scade toleranța la glucoză. Controlul diabetului devine astfel dificil.

Pacienții cu diabet zaharat au o susceptibilitate deosebită la complicații legate de utilizarea substanțelor de contrast (urografie i.v., venografie, arteriografie). În cursul acestor investigații, insuficiența renală acută sau exacerbarea insuficienței renale cronice survin cu o frecvență mai mare decît la nediabetici. În plus, trebuie acordată toată atenția

asupra anumitor factori care măresc susceptibilitatea la aceste complicații : vîrsta peste 50 ani, durata peste 10 ani a diabetului, deficitul funcțional renal preexistent, prezența altor complicații diabetice (retinopatie, neuropatie, boală cardiovasculară, deshidratare).

În stadiul avansat al bolii, nefropatia diabetică se asociază cu manifestări de microangiopatie difuză, *retinopatia* fiind practic constantă (peste 90%) și traducîndu-se frecvent prin diminuarea acuității vizuale și prin prezența de microanevrisme retiniene la examenul fundului de ochi. De asemenea sînt prezente semne vasculare cardiace de tip aterosclerotic, cu manifestări de boală coronariană sau insuficiență cardiacă congestivă, neuropatie diabetică și tendință crescută la infecții.

Explorarea funcțională renală. În stadiul precoce, neproteinuric, al glomerulosclerozei diabetice, în lipsa oricărui semn de afectare renală, există o particularitate funcțională deosebită, evidențiată de studiile ultimilor ani. Este vorba de o *hiperfuncție renală* însoțită de creșterea filtrației glomerulare cu 20—40% peste valoarea sa normală. La aceasta se asociază o creștere mai moderată a fluxului plasmatic renal, creșterea fracției de filtrare (care ajunge la 0,22—0,28) și a transportului maxim al glucozei (TmG). Creșterea precoce și caracteristică a filtrației glomerulare persistă o perioadă îndelungată de timp, de obicei pînă la apariția proteinuriei, și este în relație cu o hipertrofie renală, tradusă printr-o creștere în greutate a rinichiului, confirmată și radiologic. Histologic se constată, în acest stadiu, o hipertrofie glomerulară, cu creșterea suprafeței membranei bazale și deci a suprafeței de filtrare, în timp ce grosimea membranei bazale a capilarelor glomerulare este încă normală, iar permeabilitatea față de molecule este crescută. Hipertrofia renală este dependentă în primul rînd de factori metabolici. Intervin în plus factori hormonali (hormonul somatotrop hipofizar), factori adaptativi funcționali (suplimentarea travaliului osmotic tubular) și un factor renotrofic susținut de creșterea uridintrifosfatului secundară probabil hiperglicemiei (Papper, 1984).

Ulterior, pe măsură ce boala progresează, filtrația glomerulară diminuează, în timp ce fluxul plasmatic renal poate rămîne mult timp în limite apropiate de cele normale. În cursul evoluției survine o deteriorare progresivă a funcției renale, cu alterarea intensă a tuturor probelor funcționale renale, instalarea retenției azotate și trecerea în stadiul terminal al insuficienței renale cronice.

Formele clinice ale nefropatiei diabetice depind în primul rînd de stadiul evolutiv al bolii, fiind în plus influențate de vîrsta bolnavului și de particularitățile histologice.

* *Forma comună („clasică")* se observă în special la bolnavii tineri la care diabetul a debutat înaintea vîrstei de 15 ani. Se caracterizează prin proteinurie importantă (cu sau fără sindrom nefrotic), hipertensiune arterială și deficit funcțional renal care se accentuează progresiv, ducînd în majoritatea cazurilor, în timp relativ scurt, la insuficiență renală terminală. Această formă are ca substrat histologic leziuni de glomeruloscleroză difuză sau mixtă.

* *Forma vasculară* apare la bolnavi în vîrstă la care diabetul are un debut clinic recent, iar nefropatia se caracterizează prin proteinurie ușoară,

hipertensiune arterială şi insuficienţă renală progresivă, ducînd în 2—4 ani la insuficienţă renală terminală. Evoluţia relativ rapidă s-ar putea explica prin faptul că debutul real al diabetului a rămas mult timp nedescoperit. Histologic, această formă prezintă leziuni de nefroangioscleroză benignă, asociată cu diverse grade de glomeruloscleroză.

* *Forma oligosimptomatică* se întîlneşte de asemenea mai frecvent la diabeticii de tip 2 prezentînd hipertensiune arterială mai mult sau mai puţin severă, dar cu deficit funcţional renal doar moderat. Modificările renale sînt predominant nodulare.

* *Forma cu proteinurie permanentă izolată* se observă în unele cazuri de glomeruloscleroză în care, timp de mai mulţi ani, această proteinurie permanentă reprezintă singura manifestare a bolii, iar histologic se găsesc leziuni glomerulare difuze de intensitate moderată.

Diagnostic pozitiv. În stadiile iniţiale ale glomerulosclerozei diabetice, diagnosticul pozitiv este greu de stabilit. Boala renală poate apărea atît în diabetul zaharat insulinodependent, cît şi în cel compensat prin antidiabetice orale sau chiar la cei echilibraţi metabolic, numai prin regim diabetic. Trebuie suspectată nefropatia diabetică ori de cîte ori se constată prezenţa proteinuriei la un diabetic. Singura posibilitate de precizare a diagnosticului în stadiul proteinuric al glomerulosclerozei diabetice este examenul histologic prin biopsie renală.

În stadiul manifest, diagnosticul se bazează pe asocierea caracteristică a semnelor de nefropatie glomerulară (proteinurie, hipertensiune, edeme şi eventual sindrom nefrotic), cu retinopatia diabetică şi cu alte manifestări de afectare vasculară (cardiacă, cerebrală, periferică). Şi în aceste cazuri, precizarea formei histologice necesită examen anatomopatologic.

În oricare stadiu, diagnosticul este dificil dacă diabetul zaharat este necunoscut sau este în stadiu biochimic. În afară de investigaţiile biologice pentru diabet, diagnosticul poate fi precizat histologic în cazul în care se constată bioptic leziuni specifice de tip nodular.

Diagnostic diferenţial. În practică este deseori necesar un diagnostic diferenţial cu alte nefropatii glomerulare primitive sau secundare. Dintre nefropatiile glomerulare primitive intră în discuţie, în primul rînd, nefropatiile glomerulare cronice, în special formele lobulare ale acestora, care se deosebesc însă prin hipertensiune arterială deseori mai intensă, iar hematuria este mai frecventă şi mai importantă decît în glomeruloscleroza diabetică.

În caz de glomeruloscleroză diabetică cu sindrom nefrotic, diagnosticul diferenţial trebuie efectuat cu celelalte sindroame nefrotice primitive sau secundare, pe baza asocierii hipertensiunii arteriale cu retinopatia diabetică şi cu alte semne de afectare vasculară, precum şi pe baza tabloului histopatologic renal.

Dintre nefropatiile glomerulare secundare, se impune diferenţierea de nefropatia lupică, în care sînt prezente semnele clinicobiologice de LED, iar biopsia renală arată semne sugestive de nefropatie lupică. Diferenţierea de o nefropatie amiloidă se face pe baza contextului clinic (prezenţa

unor boli amiloidogene, în cazul amiloidozei renale secundare) şi a tabloului morfopatologic renal, care este specific.

Stadiul avansat al insuficienţei renale datorate nefropatiei diabetice impune un diagnostic diferenţial cu insuficienţele renale de altă etiologie, deoarece şi în acestea din urmă pot apărea tulburări de glicoreglare. Lipsesc însă antecedentele de diabet zaharat, glicemia este doar moderat crescută, iar glicozuria de obicei este absentă.

Evoluţie. Complicaţii. Prognostic. Evoluţia individuală a glomerulosclerozei diabetice este imprevizibilă, deoarece unele cazuri de diabet grav se pot asocia cu leziuni renale minime, în timp ce alte cazuri, cu forme uşoare de diabet, pot avea leziuni renale severe (Tchobroutsky, 1978). În general evoluţia depinde de formele clinice şi de substratul morfopatologic. Prognosticul trebuie însă considerat drept rezervat chiar în cazurile cu manifestări renale clinicobiologice reduse.

Instalarea hipertensiunii arteriale şi deficitul funcţional renal într-o nefropatie diabetică cu proteinurie izolată anunţă agravarea evoluţiei clinice.

Prognosticul este mult mai favorabil în nefropatia diabetică fără hipertensiune arterială, a cărei prezenţă, la un diabetic, reprezintă un factor care agravează complicaţiile tardive ale diabetului (retinopatia şi nefropatia). După instalarea retenţiei azotate, decesul survine de obicei în aproximativ doi ani, datorîndu-se unor complicaţii vasculare, cardiace sau cerebrale, uremiei sau unor infecţii intercurente. Se apreciază că diabetul zaharat este cauza unui număr important de insuficienţe renale terminale care, în principiu, pot beneficia de dializă cronică sau transplantare renală.

Tratament. Deoarece leziunile renale din glomeruloscleroza diabetică sînt ireversibile şi progresive, de importanţă majoră sînt măsurile *preventive*: depistarea precoce a diabetului zaharat, controlul frecvent al bolnavului, aplicarea unui tratament diabetic strict individualizat, asociat la nevoie cu medicaţie antidiabetică (insulină sau antidiabetice orale). Aceste măsuri reprezintă o profilaxie generală a atingerii vasculare, inclusiv a microangiopatiei, fiind justificate de mecanismele implicate în patogeneza glomerulosclerozei diabetice (pătrunderea crescută de glucoză în celulele renale şi tubulare cu alterarea consecutivă a metabolismului membranei bazale).

Odată ce leziunile renale s-au dezvoltat, tratamentul este doar *simptomatic*, adresîndu-se sindromului nefrotic, hipertensiunii arteriale şi insuficienţei renale.

Rezultatele terapiei sindromului nefrotic sînt puţin satisfăcătoare. Administrarea diureticelor impune o deosebită prudenţă, fiind posibilă decompensarea diabetului. Tiazidicele pot fi eficace atît timp cît azotemia este normală, în timp ce în stadiul avansat se recomandă numai diureticele de ansă (Furosemid 20—40 mg, la nevoie pînă la 160 mg de 2 ori pe zi) sau Metalazone (2,5 mg pînă la 25 mg pe zi). Se va acorda atenţie unei depleţii excesive de volum, hipokaliemiei şi unei eventuale hipercolesterolemii secundare. Diureticele care împiedică pierderea de potasiu (Spironolactona, Triamterenul) vor fi utilizate cu extremă prudenţă dato-

rită frecvenței crescute a hipoaldosteronismului la acești bolnavi, ceea ce implică un risc crescut de hiperkaliemie. În stadiul de insuficiență renală aceste diuretice sînt strict contraindicate.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la bolnavii cu nefropatie diabetică va ține seama de faptul că în majoritatea cazurilor este vorba de o hipertensiune cu renină crescută, asociată cu creșterea volumului sanguin și a rezistenței vasculare periferice și deseori cu creșterea debitului cardiac. Toate aceste tulburări vor trebui corectate Terapia diuretică este esențială, ținînd seama de cele menționate mai înainte. În lipsa unui răspuns satisfăcător se va adăuga un antihipertensiv vasodilatator : Hidralazină (10—25 mg de 4 ori pe zi, pînă la 75 mg de 4 ori pe zi) ; Minoxidil (5 mg pînă la 40 mg pe zi) care va fi administrat singur sau în asociere cu un betablocant, de preferat selectiv : Atenolol (50—100 mg pe zi) ; Metoprolol (50 mg de 2 ori pe zi) etc. Ca o alternativă terapeutică, se pot utiliza blocanți alfaadrenergici : Prazosin 2) pînă la 20 mg pe zi) ; alfametildopa (250 mg de 2 ori pe zi pînă la 500 mg de 4 ori pe zi) sau Clonidina (0,100 mg de 2 ori pe zi pînă la 0,600 de 4 ori pe zi). În unele cazuri, rezistente la tratamentul hipotensor uzual, poate fi indicat Captoprilul (25—100 mg de 3 ori pe zi).

În stadiul de insuficiență renală, nu este indicată o restricție protidică atîta timp cît deficitul funcției renale este moderat, filtrația glomerulară se menține peste 30—40 ml/min și nu există retenție azotată (Goldstein și Massry, 1978). Este însă necesar un aport caloric crescut, care necesită o rație corespunzătoare de lipide și glucide. Se va adapta în mod corespunzător necesarul de insulină și antidiabetice ca și înlocuirea din alimentație a glucozei și zaharozei cu fructoza (Legrain și colab., 1984). Aportul protidic va fi restrîns numai cînd ureea serică depășește 100 mg%, iar creatininemia 3—4 mg%. Dieta protidică va fi selecționată pentru a conține proteine cu valoare biologică crescută.

În stadiul uremic survine deseori o ameliorare paradoxală a echilibrului glucidic, cu scăderea necesarului de insulină, datorită diminuării catabolismului renal al insulinei și creșterii nivelului seric al unor peptide care inhibă degradarea enzimatică a hormonului. Rezultă astfel un risc crescut de hipoglicemie la bolnavii tratați cu insulină.

Pentru controlul hiperglicemiei la bolnavii cu insuficiență renală, insulina este medicamentul de elecție. În cazul cînd insulina nu poate fi utilizată, se va recomanda Tolbutamida, deoarece este metabolizată de către ficat, iar dozele nu necesită modificări. Nu se vor utiliza în stadiul de insuficiență renală Clorpropamida, Acetohexamida și Fenforamida.

În stadiul terminal, cînd *clearance*-ul la creatinină scade sub 5 ml/min tratamentul conservator devine ineficient și singura posibilitate de prelungire a vieții acestor pacienți constă în aplicarea dializei cronice sau transplantării renale. Este însă recomandabil ca aceste metode să fie aplicate mai precoce decît în insuficiența renală terminală de altă etiologie, diabeticul fiind net mai bolnav decît nediabeticul în orice stadiu al insuficienței renale. Indicația de supleere a funcției renale prin dializă sau transplantare trebuie luată în considerare chiar la o concentrație a creatininei serice care a ajuns la 5 mg%, concentrație la care alți uremici răspund la tratamentul conservator (Avram și colab., 1984). Numeroși specialiști consideră

însă că transplantarea renală reprezintă tratamentul de elecție. Cu toate perspectivele de reabilitare și supraviețuire mai reduse decît în insuficiența renală de alte cauze, în ultimul timp aceste metode se aplică pe o scară tot mai largă, cu rezultate relativ satisfăcătoare, mai ales dacă sînt inițiate mai precoce decît în insuficiența renală terminală de alte etiologii (Scribner și colab., 1974; Mauer și colab., 1976). În numeroase centre de dializă, glomeruloscleroza diabetică reprezintă în prezent aproximativ 25—40% din cazurile noi de uremie introduse în program de hemodializă cronică (Friedman și Beyer, 1980; Stephen și colab., 1982; Papper, 1984; Avram și colab., 1984). Transplantarea renală la diabetici s-a dovedit însă în prezent a fi mai eficientă decît s-a anticipat cu cîțiva ani în urmă.

Dintre formele anatomoclinice de nefropatie diabetică cu **afectare tubulointerstițială**, vom descrie pielonefrita diabetică, necroza papilară și leziunea Armanni-Ebstein.

b) Pielonefrita diabetică

Pielonefrita apare cu o incidență de aproximativ două ori mai mare la diabetici decît în restul populației. Pe de altă parte, se consideră că peste 7% din totalitatea pielonefritelor însoțesc un diabet zaharat (Balodimos, 1971; Papper, 1984).

Etiologia pielonefritei la diabetici este identică cu aceea a pielonefritei în general, fiind implicați aceeași germeni. Incidența crescută se explică prin mai mulți factori patogenetici (Romen, 1980).

— rezistența scăzută a bolnavilor diabetici la infecții;

— prezența altor leziuni renale care favorizează grefarea infecției la nivelul parenchimului renal (arterio- și arterioloscleroza; glomeruloscleroza);

— frecvența crescută a tulburărilor vezicale și urinare consecutive neuropatiei diabetice;

— creșterea producției de amoniu la nivelul medularei renale, legată de episoadele acidocetozice;

— prezența glicozuriei care ar reprezenta un bun mediu de cultură pentru bacterii.

Morfopatologic, se găsesc atît aspecte tipice de pielonefrită acută, cu microabcese diseminate, precum și leziuni caracteristice pielonefritei cronice. Pe lîngă alterațiile tipice pielonefritelor, rinichiul diabeticilor poate prezenta și infiltrate inflamatorii interstițiale focale discrete asociate cu leziuni nespecifice de fibroză interstițială (fig. 1.8).

Tabloul clinic al pielonefritei acute și cronice la diabetici este similar cu acela al pielonefritei în general. Pot apărea însă forme acute necrozante și necroză papilară, complicații mai frecvente în pielonefrita asociată diabetului zaharat. Evoluția tardivă a pielonefritei cronice duce deseori la insuficiență renală terminală, iar asocierea pielonefritei cu celelalte leziuni ale rinichiului diabetic reprezintă un factor prognostic agravant.

Tratamentul pielonefritei diabetice este, în primul rînd, profilactic, fiind bazat pe echilibrarea corectă a metabolismului glucidic şi pe înlăturarea glicozuriei, precum şi pe depistarea şi corectarea eventualilor factori favorizanţi locali, la nivelul tractului genitourinar. Tratamentul curativ se bazează pe aceleaşi principii de aplicare a medicaţiei antiinfecţionase şi a terapiei adjuvante, ca şi la bolnavii cu pielonefrită fără diabet. Trebuie subliniat că orice deteriorare a funcţiei renale indică posibilitatea apariţiei unei obstrucţii urinare sau a necrozei papilare, care vor trebui tratate corespunzător. În stadiul de insuficienţă renală cronică, terapia pielonefritei va fi adaptată gradului de deteriorare a funcţiei renale în ceea ce priveşte alegerea medicaţiei, stabilirea dozelor şi intervalelor de administrare a acestora.

c) Necroza papilară renală

Necroza papilară renală reprezintă o complicaţie gravă care apare prin infarctul ischemic al medularei interne şi al uneia sau mai multor papile renale. Această leziune poate complica diverse afecţiuni renale (pielonefrita, nefropatia analgezică, nefropatia obstructivă etc.), dar apare cu o incidenţă deosebit de crescută la diabetici, la care se găsesc 50% din toate necrozele papilare constatate la autopsie (Parsons şi Watkins, 1979).

Patogenetic este vorba mai deseori despre o necroză papilară acută de origine bacteriană care complică o pielonefrită diabetică şi, mai rar, de o necroză papilară de tip angiopatic, consecutivă arteriosclerozei.

Tabloul clinic al necrozei papilare se prezintă sub forma unei boli acute febrile, asociate cu disurie, frisoane, dureri lombare şi uneori stare de şoc cu oligurie. Poate surveni în multe cazuri o insuficienţă renală acută, care se instalează rapid, cu oligoanurie. În urină se constată hematurie, leucociturie şi uneori prezenţa unor fragmente de ţesut papilar sfacelat (histurie). Radiologic pot fi evidenţiate prin urografie i.v. semne caracteristice, cu imagini în „inel" a regiunii papilare, datorită distrucţiei vîrfului papilei.

Evoluţia poate lua uneori forme subacute, cu infecţie urinară severă, recidivantă şi deficit progresiv al funcţiei renale.

Prognosticul trebuie considerat rezervat, deoarece formele severe au o mortalitate ridicată (70%).

Tratamentul va fi în primul rînd preventiv, bazat pe hidratare adecvată şi tratament antibiotic corespunzător şi precoce, la orice bolnav diabetic cu infecţie a tractului urinar. Este indicat ca diabeticii să evite cu stricteţe abuzul de analgezice, factor favorizant important al necrozei papilare. Odată ce necroza papilară a apărut, nu există un tratament specific eficace, aplicîndu-se terapie de hidratare, antibiotice şi îndepărtarea unei eventuale obstrucţii. Este necesară uneori aplicarea hemodializei.

d) Leziunea Armanni-Ebstein

Reprezintă o modificare histologică specifică diabetului zaharat (se intîlneşte în stadiile precoce), caracterizată prin depunerea de glicogen în celulele epiteliale ale tubului contort proximal şi în porţiunea descendentă a ansei Henle. Celulele apar tumefiate şi palide, iar glicogenul apare în roşu la coloraţie cu carmin Best. Leziunea a fost mult mai frecvent constatată în era preinsulinică, fiind rară în prezent. Clinic, leziunea Armanni-Ebstein nu se traduce prin manifestări specifice.

Mai pot apărea leziuni tubulare nespecifice, reprezentate de vacuolizarea celulelor tubului contort proximal şi îngroşarea membranei bazale a celulelor tubulare, cu acumulare de material PAS-pozitiv.

Formele de nefropatie diabetică generate de **leziuni renale vasculare** sînt arterioscleroza şi respectiv arterioloscleroza renală.

e) Arterioscleroza renală

Rinichiul diabetic prezintă modificări arteriosclerotice care nu se deosebesc morfologic de cele constatate la nediabetici. La diabetici acestea apar însă mai frecvent şi mai precoce la 77% din pacienţi (Ditscherlein, 1969) şi au o evoluţie mai gravă.

Arterioscleroza afectează în primul rînd arterele renale mari şi în al doilea rînd ramurile lor intrarenale, arterele arcuate. S-a sugerat că îngustarea lumenului vascular, secundară arteriosclerozei, ar explica în mare parte incidenţa crescută a hipertensiunii arteriale la diabetici, dar constatarea că această hipertensiune este asociată cu o reninemie scăzută face puţin probabilă originea renovasculară a hipertensiunii la diabetici.

f) Arterioloscleroza renală

Leziunile arteriolare renale sînt mai caracteristice rinichiului diabetic decît cele arteriosclerotice. Ele se traduc printr-o îngroşare hialină, omogenă şi extensivă a pereţilor arteriolelor aferente şi eferente, cu depunere de material PAS-pozitiv între intimă şi medie. Arterioloscleroza la diabetici este de 10 ori mai frecventă decît în restul populaţiei şi survine în mod obişnuit în cadrul unui diabet sever, apărînd în toate cazurile în care diabetul are o durată peste 10 ani. Asocierea leziunilor arteriolosclerotice cu cele de glomeruloscleroză difuză pare să fie caracteristică nefropatiei diabetice, fiind un indiciu diagnostic util în cadrul unor afecţiuni glomerulare fără etiologie clară (Thomsen, 1965).

*

În timp ce aspectele diagnostice pe care le ridică nefropatia diabetică sînt în mare parte clarificate din punct de vedere anatomoclinic, problema terapiei nefropatiei diabetice rămîne încă deschisă şi depinde în esenţă de prevenirea şi terapia eficace a diabetului zaharat. Există în prezent unele perspective care deschid posibilitatea unei eventuale influenţări favorabile

a apariţiei şi evoluţiei leziunilor renale din diabetul zaharat. Pot fi menţionate: transplantarea de pancreas, grefarea de celule betainsulare, pancreasul artificial, aplicarea somatostatinei, administrarea unui inhibitpa al glucoziltransferazei ş.a.

Bibliografie

ARIEFF A. I., MYERS B. D., *Diabetic nephropathy*, in *The Kidney*, 2nd ed. Brener., B. M. Rector F. C. (eds), W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 1906.

AVRAM M. M., PAIK S. K., OKANYA D., RAJPAL K., *The natural history of diabetic nephropathy: unpredictable insulin requirements — a further clue.* Clin. Nephrol., 1984, *21*, 36.

BALODIMOS M. C., *Diabetic nephropathy*. In „Joslin's Diabetes Mellitus", Marble A., White, P., Bradley, R. F., Krall, L. P., (eds.) Lea & Febiger, Philadelphia, 11th ed., 1971, 526.

BĂCANU G., ANGHELESCU L., ŞERBAN V., *Medicaţia metabolică*, Ed. medicală, Bucureşti, 1980, p. 40.

BEREGI E., VARGA I., *Renal biopsy in glomerular diseases*, Akademiai Kiadó, Budapest, 1978, p. 283.

BRICKER N. S., LUBOWITZ H., *Functional alterations associated with diabetic nephropathy*, in: *Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment*, Fajans S.S., Sussman K. E. (eds.), American Diabetes Association, 1971, vol. III, p. 376.

BRUN C., OLSEN S., *Atlas of renal biopsy*, Munksgaard — W. B. Saunders, Copenhagen-Philadelphia, 1981, p. 144.

CARRIE B. J., MYERS B. D., GOLBETZ H., *Proteinuria and functional characteristics of the glomerular barrier in diabetic nephropathy*, Kidney Int., 1980, *17*, 669.

CHRISTLIEB A. R., *Treating hypertension in the patient with diabetes mellitus*, Med. Clin. North Amer., 1982, *66*, 1373.

DITSCHERLEIN G., *Nierenveränderungen bei Diabetikern*, VEB Gustav Fischer, Jena, 1969.

FRIEDMAN E. A., BEYER M. M., *Urämie bei Diabetikern: Die Prognose wird günstiger*, Klin. Wschr., 1980, *58*, 1023.

GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOŞAN I., *Nefropatiile glomerulare*, Ed. Facla, Timişoara, 1983, p. 193.

GEORGESCU L., *Diagnosticul bolilor renale prin puncţie-biopsie*,, Ed. medicală, Bucureşti, 1978

GOLDSTEIN D. A., MASSRY S. G., *Diabetic nephropathy. Clinical course and effect of hemodialysis*, Nephron., 1978, *20*, 286.

GUNDERSEN H. J. G., MOGENSEN S. E., SEYER-HANSEN, OSTERBY L., LUNDBAEK K., *Anomalies précoces et tardives du rein diabétique*, în: *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, Flammarion, Méd. Sci., Paris., 1978, 47.

HEPTINSTALL R. H., *Pathology of the Kidney*, Little Brown Co., Boston, 1974.

HERF S., POHL S., STURGILL B., BOLTON W. K., *An evaluation of diabetic and pseudodiabetic glomerulosclerosis*, Amer. J. Med., 1979, *66*, 1040.

JONES R. H., HAYAKAWA H., MACKAY J. D., PARSONS V., WATKINS P. J., *Progression of diabetic nephropathy*, Lancet, 1979, *1*, 1105.

KUSSAM M. J., GOLDSTEIN H., GLEASON R. E., *The clinical course of diabetic nephropathy*, JAMA, 1976,. *236*, 1861.

LEGRAIN M., ROTTEMBOURG, J., BENTCHIKOU A., POIGNET J. L., ISSAD B., BARTHELEMY A., STRIPPOLI P., GAHL J. M., DE GROC F., *Dialysis treatment of insulin dependent diabetic patients: ten years experience*, Clin. Nephrol., 1984, *21*, 72.

LEGRAIN M., SUC J.-M., *Abrégé de néphrologie*, Masson, Paris, 1981, p. 172.

LUNDBAEK K., *Diabetic nephropathy*, in: *Néphrologie*, Hamburger, J. (ed.), Flammarion, Paris, 1979, p. 549.

MARBLE A., *Current concepts of diabetes*, in: *Joslin's Diabetes Mellitus*, 11th ed., Marble A., White P., Bredley R. F., Krall L. P. (eds), Lea & Febiger, Philadelphia, 1971, p. 1.

MAUER S. M., BARBOSA J., VERNIER R. L., KJELLSTRAND C. M., BUSEL-MEIER T. J., SIMMONS R. L., NAJARIAN J. S., GOETZ, F. C., *Development of dia-*

betic vascular lesions in normal kidneys transpalnted in two patients with diabetes mellitus, New Engl. J. Med., 1976, *295*, 216.
MAUER S. M., STEFFENS M. W., BROWN D. M., *Modèles expérimentaux de néphropathie diabétique*, în : *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, Flammarion, Méd. Sci., Paris, 1978, p. 27.
MINCU I., *Diabetul zaharat*, Ed. medicală, Bucureşti, 1977, p. 674.
NAKAMOTO Y., TAKAZAKURA E., HAYAKAWA H., KAWAI K., DOHI FUJIOKA M., KIDA H., HATTORI. N., TAKEUCHI J., *Intrarenal microaneurisms in diabetic nephropathy*, Lab. Invest., 1980, *42*, 433.
NASR H., *Endocrine disorders in the elderly*, Med. Clin. N. Amer., 1983, *67*, 481.
PALMBERG P. F., *Diabetes retinopathy*, Diabetes, 1977, *26*, 703.
PAPPER S., *Diabetic nephropathy*, în : *Textbook of Nephrology*, Massry S. G., Glassock R. C. J. (eds), Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, p. 6146 vol. 1.
PARSONS V., WATKINS P. J., *Diabetes and the kidney*, în : *Renal Disease*, Black D., Jones N. F. (eds), Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1979, p. 687.
QUELLHORST E., KNUTTEL H., *Dialysebehandlung der fortgeschrittenen diabetischen Nephropathie*, Münch. Med. Wschr., 1977, 119, 509.
RASKIN P., *Diabetic regulation and its relationship to microangiopathy*, Metabolism, 1978, *27*, 235.
ROMEN W., *Zur Morphologie und Pathogenese der diabetischen Glomerulosklerose*, Klin. Wschr., 1980, *58*, 1013.
ROMOŞAN I., MĂNESCU N., GEORGESCU L., BĂCANU G., *Glomeruloscleroza diabetică. Studiu anatomoclinic privind 47 cazuri*, Med. Int. 1982, *34*, 469.
ROMOŞAN, I., NICOLCIOIU M., MĂNESCU N., GLUHOVSCHI G., GOLEA O., BARBU N., GEORGESCU L., *Aspecte particulare ale nefropatiilor la virstnici*, Med. Int. 1984, *36*, 457.
SCARPIONI L., *Albuminuria e diabete. La Ricerca*, 1981, *11*, suppl. 2, 5.
SCHELER F., *Klinik der diabetischen Nephropathie*, Münch. Med. Wschr., 1977, *119*, 493.
SCRIBNER B. H. şi colab., *The problem of end-stage diabetic nephropathy : Discussion*, Kidney Int., 1974, *6*, suppl. 1, S-21.
SHILLINGS P. H. M., STEKHOVEN J. H. S., *Atlas of glomerular histopathology*, Karger, Basel, 1980, p. 90.
STEPHEN R. L., MADDOCK R. K. Jr., KABLITZ C., MAXWELL J. G., JACOBSEN S.C., PETELENZ T. J., *Stabilization and improvement of renal functions in diabetic nephropathy*, Diab. Neph., 1982, *1*, 8.
TCHOBROUTSKY G., *Peut-on prévenir et comment traiter la néphropathie diabétique*, în : *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, Flammarion, Méd. Sci., Paris, 1978, p. 101.
THOMSEN A. C., *The Kidney in Diabetes Mellitus*, Munksgaard Press, Copenhagen, 1965, p. 110.
TISHER C. C., McCOY R. C., *Diabetes mellitus and the kidney*, în : *The Kidney in Systemic Disease*, Suki W. N., Eknoyan, G. (eds), John Wiley & Sons, New York, 1976, p. 105.
ZOLLINGER H., MIHATSCH M., *Renal pathology in biopsy*, Springer Verlag, Berlin, 1978,
WEHNER H., *Morphologie der diabetischen Nephropathie*, Münch. Med. Wschr., 1977, *119*. 489.

B. RINICHIUL ÎN TULBURĂRILE METABOLISMULUI ACIDULUI URIC

Există corelaţii strînse între rinichi şi metabolismul acidului uric. Pe de o parte hiperuricemia şi hiperuricozuria pot duce la afectare morfofuncţională renală, iar pe de altă parte anumite tulburări ale funcţei renale pot contribui la dezvoltarea unor anomalii ale metabolismului acidului uric.

Este cunoscut că afectarea rinichiului este o complicaţie obişnuită a gutei, incidenţa nefropatiei gutoase variind între 18 şi 41% (Talbott şi

Terplan, 1960; Gonick, 1984). În studiul de la Framingham, din 5 000 de pacienţi urmăriţi timp de peste 2 ani, 4,8% au prezentat hiperuricemie, dintre care 0,024% au dezvoltat nefropatie gutoasă (Agus, 1981). Sînt descrise şi cazuri de nefropatie uratică familială (Richmond şi colab., 1981).

a) Hiperuricemia

Valorile normale ale concentraţiei serice a acidului uric sînt de 4 mg% la femei şi 5 mg% la bărbaţi. Se consideră drept hiperuricemie o concentraţie serică a acidului uric de peste 7 mg% (Weiman, 1976).

Hiperuricemia constituie un factor de risc pentru gută, nefrolitiază, nefropatie cronică uratică şi alte afecţiuni. Hiperuricemia poate fi primitivă (apare la 3% din bărbaţi şi mult mai rar la femei) sau secundară.

Factorii determinanţi ai acestui tip de dismetabolism sînt:

— În hiperuricemiile *primitive*: exces de aport de acid uric; exagerarea procesului sintezei *de novo* a purinelor; eliminare insuficientă a acidului uric pe cale renală sau intestinală; degradare insuficientă a acidului uric.

— În hiperuricemiile *secundare*: exagerarea uricogenezei; defecte de eliminare a uraţilor; asocierea acestor mecanisme; diverse afecţiuni: unele hemopatii (sindroame mieloproliferative, leucemii cronice, macroglobulinemii ş.a.), glicogenoză hepatică tip I (boala von Gierke), hiperparatiroidism, hipotiroidism, diabet zaharat, obezitate; insuficienţă renală acută şi mai ales cronică.

De asemenea există anumite boli renale cronice asociate cu hiperuricemie şi uneori chiar cu gută: polichistoza renală, boala chistică a medularei rinichiului, nefropatia saturnină cronică şi nefropatia toxică după beriliu (Emmerson, 1968; Ball şi Sorensen, 1969; Newcombe, 1973; Thompson şi colab., 1978; Lagrue, 1983).

Guta reprezintă cea mai cunoscută manifestare a hiperuricemiei, caracterizîndu-se prin artrită dureroasă ce apare la bolnavi care au o predispoziţie genetică pentru cristalizare uratică în articulaţii şi ţesuturi. Manifestările clinice sînt însă complexe, putînd fi lezat orice organ.

În **patogeneza** hiperuricemiei, la bolnavii gutoşi, intervin mai mulţi factori:

— hiperproducţia de acid uric în organism, care poate fi dovedită la aproximativ 14% din cazuri;

— diminuarea excreţiei fracţionale a uraţilor de către rinichi, la 15% dintre pacienţi;

— combinarea unei hiperproducţii cu diminuarea excreţiei uratice, la 70% din bolnavi (Coe şi Favus, 1981).

Prin urmare, factorul renal (diminuarea excreţiei renale a uratului) contribuie la menţinerea hiperuricemiei la majoritatea bolnavilor de gută (80—85%, Klinenberg, 1978; Chonko şi Grantham, 1981). La bolnavii cu hiperuricemie, probabil că intervine un defect în secreţia de urat la nivelul tubului contort proximal.

Tablou clinic. Guta evoluează inițial asimptomatic, după care debutul clinic se manifestă prin atacul acut de gută care se poate repeta la intervale variabile (luni sau ani). Evoluția ulterioară a bolii este cronică. Atacurile intervin la aceeași articulație sau alte articulații. Cu timpul, accesele devin poliarticulare și mai prelungite. Atacul acut apare de obicei în jurul vîrstei de 40 ani și se instalează brutal, mai ales noaptea, la una din articulațiile membrelor inferioare (cel mai frecvent prima articulație metatarsofalangiană). Articulația interesată este extrem de dureroasă și prezintă tumefacție, cu tegumente uscate, roșii-violacei. Temperatura locală este crescută, venele din vecinătate dilatate, iar hiperestezia cutanată este extrem de marcată. Atacul acut se însoțește și de manifestări generale (febră, tahicardie, cefalee, stare generală alterată, tulburări dispeptice). Accesul durează cîteva zile sau săptămîni, după care simptomatologia dispare fără să lase sechele.

În stadiul cronic al gutei, apar diverse manifestări articulare și extra-articulare. Articulațiile prezintă modificări progresive cu deformații și anchiloze legate de infiltrația uratică ce se produce atît articular cît și periarticular, precum și de leziunile degenerativ-inflamatorii secundare.

Se formează în plus depuneri de acid uric în țesuturile mezenchimale formînd *tofii gutoși* la nivelul părților moi și a oaselor. Tofii sînt nedureroși, au inițial o consistență moale, ulterior fermă sau dură, fiind situați cel mai frecvent la nivelul articulațiilor afectate de gută (degetele membrelor inferioare sau superioare, bursele olecranului, calcaneului și rotulei). Pielea care acoperă toful este subțire, întinsă, și se poate exulcera, eliberîndu-se un material păstos sau cretos.

Examene complementare. Există o hiperuricurie persistentă, practic constantă, depășind 400–600 mg/24 ore care se constată în 30% din cazuri. Pot exista și semne nespecifice de inflamație (leucocitoză, creșterea VSH ș.a.). Examenul lichidului articular arată leucocitoză cu polinucleare și cristale de urat de sodiu intraleucocitar.

Radiologic sînt caracteristice pentru gută următoarele modificări : defecte osoase osteolitice în vecinătatea articulațiilor, modificarea „în halebardă" a capului primului metatarsian ; deformări „în cupă" ale extremităților articulare osoase, osteofite care pătrund în tofii gutoși sau osteofite periostale înconjurînd toful.

MANIFESTĂRILE RENALE

Pot îmbrăca în hiperuricemie următoarele forme clinice : nefropatia urică acută, respectiv cronică, și nefrolitiază urică.

b) Nefropatia urică acută

În producerea leziunilor renale acute prin hiperuricemie intervin mai multe mecanisme care pot acționa în mod izolat sau asociat. Concentrațiile serice ridicate de acid uric sînt asociate cu hiperuricozurie și cu precipitarea unor cantități mari de acid uric amorf sau cristalizat în

tubi și în canalele colectoare. Această precipitare masivă produce o blocare mecanică a tubilor proximali, distali și a canalelor colectoare și lezează celulele epiteliale tubulare. Apare ulterior o reacție inflamatorie interstițială și eventual necroză tubulară acută. Deși s-a sugerat că creșterea concentrației de acid uric ar avea un efect nefrotoxic direct, majoritatea datelor pledează pentru efectul obstructiv tubular prin cristale de acid uric (Weiman, 1976). Zona renală cea mai afectată de acest mecanism este papila renală. Aceste precipitate uratice se constituie în mod obișnuit lent și sînt bine tolerate. Precipitarea poate fi însă masivă, așa cum se întîmplă în caz de hiperproducție bruscă și hiperexcreție extrem de marcată de acid uric consecutivă tratamentului cu citostatice în afecțiuni mielo- sau limfoproliferative (Kjellstrand și colab., 1974). Poate astfel apărea o insuficiență renală oligoanurică, de obicei reversibilă. În prezent această nefropatie hiperuricemică acută (cum mai este denumită nefropatia urică acută) se observă mai rar, deoarece este mai bine cunoscută și se aplică o terapie profilactică pentru prevenirea producerii excesive de acid uric (hidratare corectă, administrare de Allopurinol).

În afară de afecțiunile neoplazice mielo- și limfoproliferative tratate prin chimioterapie, nefropatia urică acută se mai poate produce în caz de : status epilepticus (Warren și colab., 1975), șoc termic, sindrom Lesch-Nyhan * sau necroză spontană a unor tumori solide (Crittenden și Acherman, 1977).

Pe lîngă obstrucția tubulară, în patogeneza insuficienței renale acute din nefropatia hiperuricemică acută există date care arată că un rol tot atît de important îl deține și obstrucția vasculară renală distală, așa cum o sugerează constatarea în fazele precoce a unor creșteri ale presiunii la nivelul arteriolelor eferente și capilarelor peritubulare.

Tablou clinicobiologic. Nefropatia hiperuricemică acută se caracterizează prin instalarea brutală a unei oligoanurii asociate cu creșterea rapidă a creatininemiei. În fazele precoce există o hiperuricemie marcată (chiar peste 70 mg%, Deger și Wagoner, 1972) și eliminare marcată de cristale de acid uric asociată deseori cu hematurie macro- sau microscopică.

Un test diagnostic util în practică este reprezentat de evidențierea unui raport acid uric/creatinină de peste 1,0 în probele de urină (Kelton și colab., 1978).

Această insuficiență renală acută este de obicei reversibilă, însă nu există date sigure cu privire la prognosticul pe termen lung.

În ceea ce privește **tratamentul**, de importanță esențială sînt măsurile *profilactice* care sînt deosebit de eficace. Acestea constau în prevenirea hiperuricemiei prin administrare de Allopurinol la pacienții cu risc crescut (afecțiuni mieloproliferative în faze de recidivă sau de instituire a tratamentului citolitic). Allopurinolul diminuează concentrația de acid uric și împiedică hiperuricemia. Pe lîngă Allopurinol se recomandă menținerea unui volum urinar ridicat prin perfuzii cu ser fiziologic și alcalinizarea

---

* hiperuricemie și hiperuricurie masivă datorate unui deficit congenital de hipoxantin-fosfibozilotransferază.

Scanned with OKEN Scanner

urinii prin administrare de bicarbonat de sodiu sau a unui inhibitor al anhidrazei carbonice. Bicarbonatul de sodiu se administrează în doze divizate, la fiecare 6 ore (2—4 g), iar seara o doză de Acetazolamidă (Gonick, 1984). În mod ideal, pH-ul urinar trebuie menţinut peste 6,0 şi de preferinţă peste 7,0. Inhibitorii anhidrazei carbonice (Acetazolamida) sînt eficace pentru alcalinizarea urinei cu rezerva că prin inhibarea secreţiei de H^+-ioni Acetazolamida poate cauza o acidoză metabolică sistemică, ceea ce face să fie contraindicată la unii bolnavi cu leucemie complicată cu acidoză lactică. Acetazolamida poate fi însă extrem de utilă la pacienţii care prezintă o creştere a volumului extracelular şi la care administrarea de ser fiziologic sau bicarbonat pentru creşterea diurezei este grevată de riscuri importante.

La pacienţii la care s-a instalat deja oliguria nici bicarbonatul şi nici Acetazolamida nu mai sînt eficace decît dacă poate fi declanşată diureza prin administrare de diuretice osmotice.

Evoluţie şi prognostic. Nefropatia urică acută care se poate complica cu insuficienţă renală acută are un prognostic rezervat. Deşi majoritatea cazurilor sînt reversibile, într-un procent de 10—15% din cazuri poate duce la deces (Talbot şi Terplan, 1960).

La cei la care s-a instalat deja insuficienţa renală acută se recomandă aplicarea hemodializei sau dializei peritoneale pe toată durata insuficienţei renale (Deger şi Wagoner, 1972). Rezultatele acestei terapii sînt excelente obţinîndu-se concomitent şi reducerea concentraţiei serice a acidului uric (Kjesllstrand şi colab., 1974).

c) Nefropatia urică cronică

Denumită şi „nefropatie gutoasă", „nefropatie hiperuricemică" sau „rinichi gutos", această formă lent progresivă de afectare tubulointerstiţială apare la 10—20% din pacienţii cu forme mai prelungite de hiperuricemie (Lagrue, 1983). Gravitatea acestei nefropatii este direct dependentă de intensitatea şi durata creşterii acidului uric seric.

Morfopatologie Leziunile renale din gută îmbracă o mare varietate de tipuri, dintre care unele sînt nespecifice, iar altele patognomonice, cum sînt tofii gutoşi. Tofii gutoşi sînt constituiţi în porţiunea centrală dintr-un material amorf, fin granular, care include cristale de acid uric şi uraţi, delimitat de celule gigante de corpi străini şi numeroase histiocite. La periferie se constituie un ţesut de granulaţie nespecific care cu timpul se organizează într-un ţesut fibros cicatricial.

Macroscopic, rinichii sînt de obicei reduşi de volum, cu o suprafaţă fin granulară. Pe secţiune, corticala este atrofiată. Medulara poate prezenta mici pete albicioase sau benzi liniare albicioase cu o dispoziţie radiară, reprezentînd depozite de uraţi (fig. 1.9). Bazinetul apare dilatat şi poate conţine mici calculi de acid uric. În unele cazuri rinichiul este de aspect normal sau chiar mărit de volum.

Microscopic, se descriu leziuni glomerulare caracterizate printr-o îngroşare uniformă fibrilară a laminei rara interna cu o creştere a matricei mezangiale şi a celularităţii în ansele capilare. În stadiile mai avansate

apar hialinizări glomerulare și reacții proliferative cu formarea de semilune epiteliale în majoritatea glomerulilor (fig. 1.10). Hialinoza glomerulară este secundară obstrucției tubulare a nefronilor respectivi. În unii glomeruli se pot găsi depozite amiloide.

Tubii sînt de aspect normal sau cu atrofii și dilatări. În segmentele tubulare dilatate din medulară se pot observa depozite de urați. Alteori sînt calculi obstructivi de acid uric în bazinet și ureter. În cazul unei infecții supraadăugate, în tubi se găsesc frecvente polimorfonucleare. Tubii colectori conțin cristale de urați și material amorf. Peretele tubular prezintă rupturi prin granuloame inflamatorii de corp străin, ca urmare a depozitelor de urați în interstițiul renal.

Vasele interstițiale sînt îngroșate, cu aspecte de arterio- și arteriolohialinoză, ca în nefroangioscleroză sau în pielonefrita cronică.

Denumirea improprie de „infarcte de acid uric" se referă la benzile gălbui care se văd în papilele renale la nou-născut și care reprezintă colecții de cristale de acid uric în tubii colectori. Este considerată ca o stare fiziologică, însă cu o semnificație puțin cunoscută.

Patogeneza nefropatiei gutoase a fost mult discutată. Studiile inițiale au accentuat asupra importanței depunerii intratubulare de acid uric care ar fi procesul declanșator, în timp ce atrofia tubulară și fibroza interstițială ar interveni în mod secundar. Alți autori au considerat că depunerea interstițială de acid uric este cea care declanșează reacția inflamatorie interstițială (Emmerson și Row, 1975).

Studiile experimentale au arătat că depozitele intratubulare de acid uric pot fi urmate cu timpul de migrarea cristalelor în interstițiu prin tubii colectori lezați, unde se depozitează sub formă de urat de sodiu din cauza unui pH mai ridicat, relativ mai alcalin la acest nivel, și a concentrației crescute de sodiu din interstițiu (Farebrother și colab., 1975). Se produc astfel tofii uratici caracteristici acestei nefropatii gutoase.

Pentru **diagnosticul** nefropatiei gutoase este absolut necesar să se evidențieze în lumină polarizată prezența de cristale birefringente strălucitoare pe probe tisulare fixate în alcool 70°. Nefixate, cristalele de acid uric pot dispărea, fiind solubile în apă.

Pot fi depistate, prin această tehnică, în interstițiu două tipuri de cristale :

— cristale de *acid uric*, de formă romboidală, cu striații radiale, depozitate în tubi, care se asociază cu o reacție exsudativă, infiltrație neutrofilă, inflamație interstițială și atrofie degenerativă a celulelor epiteliale ;

— cristale de *monourat de sodiu* de mărime variabilă care apar în interstițiu unde formează tofi prin agregare cu limfocite și monocite, ducînd la formarea de celule gigante multinucleate. Ambele tipuri de cristale sînt refractile și strălucitoare în lumină polarizată, unde iau o culoare gălbuie sau galben-cenușie.

Tablou clinic. În nefropatia gutoasă anomalia renală cea mai frecventă este proteinuria de intensitate moderată, de tip tubular, care survine în 25% din cazuri (Cameron și Simmonds, 1979 ; Wedden și Batuman, 1983).

Examenul de urină poate arăta și leucociturie sau piurie sterilă asociate cu hematurie, care apar în cazurile în care există și hipertensiune arterială.

Hipertensiunea arterială apare în 40—50% din cazuri. În nefropatia gutoasă cu leziuni glomerulare care se caracterizează prin proteinurie importantă și hematurile microscopică, hipertensiunea arterială apare constant. În acest caz evoluția către insuficiență renală cronică se face mai rapid decît în alte cazuri de nefropatie gutoasă. În 25% din cazuri se pot găsi semne și simptome de pielonefrită cronică (Coe și Favus, 1982 ; Gonick, 1984).

Scăderea capacității de concentrație a rinichiului este una dintre manifestările cele mai precoce ale nefropatiei gutoase. Filtrația glomerulară poate fi însă normală în fazele precoce ale bolii.

Clearance-urile la inulină și acid paraaminohipuric (PAH) arată valori la limita inferioară a normalului. La bolnavii cu nefropatie gutoasă efectuarea unor probe funcționale multiple a arătat că în 63% din cazuri se găsește o anomalie a unuia din teste. Astfel, alterarea probei de concentrație a reprezentat modificarea cea mai evidentă, survenind la 26% din cazuri. S-au notat de asemenea modificări în capacitatea de diluție. Capacitatea de acidifiere este precoce alterată, interesînd mai ales formarea de acid titrabil și secreția de amoniac (Weiman, 1976). Apare astfel acidoză hipercloremică (Lagrue, 1983).

Odată cu evoluția și cu dezvoltarea unei fibroze interstițiale progresive, asociate cu afectarea vasculară, se poate produce o insuficiență renală cronică tipică. Incidența insuficienței renale care complică guta pare să fi scăzut în ultimii 20—30 de ani, uremia fiind mai puțin frecventă și mai puțin severă decît în trecut (Fessel, 1979).

Tratamentul nefropatiei gutoase are drept obiectiv principal reducerea hiperuricemiei. Această terapie a dus în practică la scăderea frecvenței acestei nefropatii. Aplicarea de agenți uricozurici poate implica însă și riscul declanșării fazei simptomatice a nefropatiei urice cronice.

Regimul dietetic trebuie să fie mai puțin restrictiv decît s-a aplicat în trecut. Totuși sînt importante o serie de recomandări :

— menținerea greutății corporale cît mai apropiată de greutatea ideală ;

— regim alimentar predominant lactovegetarian, evitîndu-se proteinele în exces, alimentele foarte bogate în purine (viscere, carne, extracte de pește, sardele, mezeluri, ceai, cafea, bere, leguminoase) (Lassiter, 1977) ;

— ingestie bogată de lichide pentru asigurarea unei diureze de cel puțin 2 000 ml/24 ore.

Tratamentul medicamentos de bază trebuie să urmărească normalizarea nivelului uricemiei. Drogul de elecție este în prezent Allopurinolul. Acesta blochează sinteza acidului uric, fiind un inhibitor al xantinoxidazei, enzimă necesară oxidării hipoxantinei și xantinei în acid uric. Tratamentul cu Allopurinol trebuie început cît mai precoce posibil pentru a preveni complicațiile nefropatiei gutoase care odată instalată este puțin probabil să mai fie reversibilă (Gonick, 1984). Preparatul nu inhibă competitiv numai xantinoxidaza, ci intervine și în etapele inițiale ale sintezei

purinice *de novo*, încît terapia cu Allopurinol pare să împiedice şi formarea de acid uric din purinele alimentare, ceea ce face ca restricţia alimentară de purine să fie mai puţin severă. În dozele terapeutice uzuale este bine tolerat şi are o eficacitate remarcabilă în scăderea concentraţiei plasmatice a acidului uric. Allopurinolul a înlocuit aproape complet aplicarea de uricozurice de tipul Probenecidului care are dezavantajul de a mări riscul formării unor calculi de acid uric ca urmare a diminuării absorbţiei acidului uric în tubul proximal şi creşterii secreţiei sale distale.

Allopurinolul se administrează ca tratament de atac în doze de 200—800 mg/zi, controlîndu-se eventual nivelul acidului uric seric pînă la normalizarea acestuia, care se obţine de obicei în cîteva săptămîni. În continuare se administrează o doză de întreţinere de 100—300 mg pe zi (Yu şi Gutman, 1964).

Efectele secundare ale Allopurinolului sînt în general minore: cefalee, toropeală, vertij, greţuri, diaree şi iritaţie gastrică. La aproximativ 3% din pacienţi apar tulburări grave de hipersensibilizare care impun întreruperea tratamentului. La pacienţii cu altă nefropatie preexistentă şi funcţie renală deficitară la care se administrează Allopurinol concomitent cu diuretice tiazidice este posibil să apară un sindrom grav cu potenţial letal manifestat clinic prin febră, dermatită, disfuncţie hepatică şi insuficienţă renală acută (Lassiter, 1977).

În terapia nefropatiei gutoase, de importanţă deosebită este şi tratamentul antihipertensiv, deoarece hipertensiunea arterială poate fi severă şi favorizează arterio- şi arterioloscleroza, agravînd modificările renale. În combaterea hipertensiunii arteriale vor fi însă contraindicate saluretícele, în special tiazidele care pot creşte concentraţia plasmatică a acidului uric.

Evoluţia nefropatiei uratice cronice este de obicei lent progresivă şi numai în stadiile avansate duce la insuficienţă renală cronică. Mortalitatea în gută prin insuficienţă renală cronică este de 22—25% (Mayen, cit. de Borundel şi colab., 1976), dar poate ajunge pînă la 30% (Becher şi Sarre, 1976). Asocierea unei litiaze urice poate însă modifica evoluţia prin deteriorarea mai rapidă a rinichiului în urma obstrucţiei. În afara litiazei, un alt factor de agravare a evoluţiei îl reprezintă asocierea infecţiei urinare.

Hipertensiunea arterială constituie un factor prognostic chiar mai important decît insuficienţa renală. Majoritatea bolnavilor cu gută decedează printr-o complicaţie vasculară, cerebrală sau cardiacă, consecutivă hipertensiunii arteriale. La frecvenţa crescută a accidentelor vasculare contribuie în mare măsură hipertrigliceridemia, complicaţie frecventă a gutei.

d) Nefrolitiaza urică

Formarea cristalelor de acid uric în tractul urinar se poate manifesta prin cristalurie, formarea de calculi sau prin semne de obstrucţie. În plus, acidul uric şi uratul de sodiu se pot depune şi la nivelul interstiţiului renal ducînd la nefrite gutoase cronice.

Incidență. Calculii de acid uric reprezintă 5—10% din totalitatea calculilor renali, existînd însă mari variații geografice (Coe și Favus, 1981; Fang, 1983).

Litiaza urică se întîlnește mai frecvent la pacienții cu gută (10—25%, Gutman și Yu, 1968) la care formarea de calculi precede deseori apariția simptomelor articulare (Yu și Gutman, 1967). Riscul formării calculilor se mărește pe măsura creșterii concentrației serice și a excreției urinare a uratului. Astfel, la un grup de pacienți cu gută care prezentau concentrații urinare ale acidului uric între 700 și 1 200 mg/24 ore, s-au găsit calculi de acid uric la peste 35% din bolnavi (Hall și colab., 1967).

Calculii de acid uric au consistență dură, suprafață netedă și culoare roșie-cărămizie sau brun-roșcată.

Etiopatogeneză. Litiaza urică poate fi idiopatică sau secundară. Calculii idiopatici apar atît sporadic cît și familial. Forma familială se transmite ereditar cu caracter autosomal-dominant, iar calculii se formează la vîrstă precoce și duc frecvent la obstrucție și deficit funcțional renal. În forma sporadică, litiaza debutează la vîrstă medie și are tendința de a recidiva.

Concentrația serică și urinară a acidului uric sînt normale în ambele forme, în timp ce pH-ul urinar și excreția urinară de amoniu sînt scăzute În guta primară, calculii de acid uric apar în relație directă cu intensitatea uricozuriei.

Acidul uric este un acid slab cu doi protoni disociabili, care au constanta de disociere (pK) 5,35 și respectiv 10,0. În sistemele biologice numai primul proton poate fi disociat în urat de sodiu monohidrogenat. Acidul nedisociat este foarte insolubil în comparație cu uratul și formează calculi, în timp ce uratul formează mai rareori calculi (Coe și Favus, 1981). pH-ul urinar scăzut este un factor esențial în producerea calculilor de acid uric care se formează și persistă foarte rar într-o urină alcalină.

În formarea calculilor de acid uric, pH-ul urinar este chiar mai important decît excreția de acid uric în 24 ore sau decît volumul urinar zilnic. Formarea de calculi apare clinic mai ales în condiții de hipersaturație prin hiperuricozurie, deshidratare sau o urină foarte acidă. Aceste condiții sînt, din fericire, tranzitorii.

Pacienții cu gută și indivizii din familiile afectate de tendința ereditară spre litiază urică produc o urină foarte acidă (pH în medie sub 5,5 sau chiar sub 5,0), din cauza tendinței de a excreta mai puțin amoniu (NH_4^+) la nivelul tubilor renali. pH-ul urinar este de asemenea scăzut la cei cu ileostomie sau colostomie care prezintă mari pierderi alcaline. Disfuncția colonică mărește excreția de acid uric în urină deoarece în mod normal aproximativ 1/3 din producția de acid uric este degradată de bacteriile colonului (Cameron și Simmonds, 1979).

Volumul urinar scăzut (climat cald, enteropatie, ingestie lichidiană scăzută) diminuează în același timp și pH-ul urinar deoarece substanțele tampon hidrogenate devin mai concentrate în urină (Coe, 1977; Pak, 1979).

Singura situație în care calculii urici se formează în ciuda unui pH urinar normal este sindromul Lesch-Nyhan. În această condiție, uricemia și uricozuria sînt atît de mari încît concentrația de acid uric nedisociat depășește chiar limita sa de solubilitate la un pH normal.

Tablou clinic. Spre deosebire de litiaza oxalocalcică, calculii de acid uric pot fi mici ca volum și pot fi dizolvați terapeutic, necesitînd astfel mai rareori intervenții chirurgicale.

Calculii de acid uric sînt radiotransparenți și au uneori tendința de a deveni coraliformi.

În caz de hiperuricozurie severă se poate produce o acumulare masivă de cristale de acid uric care poate bloca canalele colectoare sau ureterele și poate duce la oligurie sau anurie. Astfel de uricozurii masive survin practic numai în cursul tratamentului neoplaziilor cu agenți citolitici sau prin iradiere sau în cursul primelor zile de aplicare a unui tratament cu un drog uricozuric, precum și la bolnavi cu defecte metabolice ereditare care cauzează o hiperproducție masivă de acid uric.

Este important a se preciza dacă sînt calculi puri de acid uric sau combinați cu calciu. Poate fi vorba atît de calculi micști (depozitare de oxalat de calciu pe un nucleu central de acid uric sau sare de sodiu a acestuia, la aproximativ 20% din cei cu hiperuricozurie) sau de prezența simultană a unor calculi de calciu și calculi de acid uric.

Tratamentul litiazei urice vizează în principal :

— *mărirea solubilității acidului uric* prin creșterea diurezei și alcalinizarea urinară. Trebuie asigurat un volum urinar de cel puțin 2 000 ml/24 ore printr-o ingestie lichidiană suficientă, repartizată uniform în 24 ore pentru a evita concentrarea nocturnă a urinii. Alcalinizarea urinii este necesară chiar în prezența unei uricemii normale. Trebuie să se mențină un pH peste 6,5 (de preferință între 6,4 și 6,8). Aceasta se poate realiza printr-un regim lactovegetarian asociat cu medicamente alcalinizante : bicarbonatul de sodiu 3—8 g/zi, amestecul de citrat de sodiu și potasiu (preparatul Uralyt U, de 3 × 3 g/zi), poțiuni cu acid citric ș.a.

— *reducerea excreției de acid uric* care poate fi realizată prin regim dietetic sărac în purine și administrarea Allopurinolului care este de mare eficacitate. Și în această situație, administrarea de uricozurice (Probenecid ș.a.) este contraindicată din cauza excreției crescute de acid uric.

Tratamentul conservator al litiazei urice este deosebit de eficace putîndu-se obține chiar dizolvarea unor calculi uratici de mărime apreciabilă. Trebuie tratate însă în mod adecvat eventualele obstrucții urinare precum și infecția asociată.

Calculii obstructivi pot necesita deseori îndepărtarea lor pe cale chirurgicală, însă în unele cazuri lavajul alcalin asociat cu alcalinizarea urinii (Nummi, 1973) poate dizolva calculul evitîndu-se astfel intervenția operatoare.

Bibliografie

BALL G. V., SORENSEN L. B., *Pathogenesis of hyperuricemia in saturnine gout*, New Engl. J. Med., 1969, *280*, 1199.

BĂCANU G., ANGHELESCU L., ȘERBAN V., *Medicația metabolică*, Ed. medicală, București, 1978, p. 145.

BECHER H., SARRE H., *Sekundäre Nierenfunktionsstörungen*, în : *Nierenkrankheiten*, Sarre H. (ed.), G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1976, p. 512.

WEIMAN E. J., *Uric acid and the kidney*, in: *The Kidney in Systemic Disease*, Suki W. N., Eknoyan G. (eds.), J. Wiley and Sons, London, 1976, 141.
YU T. F., GUTMAN A. B., *Effect of allopurinol on serum and urinary acid uric in primary and secondary gout*, Amer. J. Med., 1964, *37*, 885.
YU T. F., GUTMAN A. B., *Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors*, Ann. Intern. Med., 1967, *67*, 1133.

C. RINICHIUL ÎN TULBURĂRILE METABOLISMULUI ACIDULUI OXALIC

Fiziopatologia acidului oxalic este mai puţin cunoscută din cauza concentraţiilor foarte scăzute ale oxalatului în plasma normală (0,1 —0,3 mg%) şi a dificultăţilor de determinare cantitativă ale acestui acid organic. Date recente arată că oxalatul suferă o secreţie tubulară netă, în timp ce acidul uric este reabsorbit (Constable şi colab., 1979).

a) Hiperoxaluria

Excreţia urinară crescută de oxalat (hiperoxaluria sau hiperoxaloza) poate fi primitivă sau secundară. Forma primitivă este o tulburare transmisă ereditar autosomal recesiv. Ea se manifestă prin precipitare de oxalat de calciu în diverse ţesuturi, inclusiv în rinichi. Asemănarea cea mai frapantă între modificările produse de oxalat şi respectiv de urat este depunerea intrarenală a acestor două substanţe (Wedee şi Batuman, 1983).

În **patogeneza** acestei tulburări metabolice intervin două defecte enzimatice biochimice diferite la nivelul metabolismului glicoxilic, ducînd la acumularea acestuia şi la conversiunea sa în acid oxalic. Există două tipuri de hiperoxalurie primitivă (De Zegher şi colab., 1984). În hiperoxaluria primitivă de tip I, forma cea mai comună (cu acidurie glicolică) există un deficit al enzimei citoplasmice alfacetoglutaratglicoxilatcarboligază, ceea ce duce la un defect în transformarea glicoxilatului în alfahidroxibetacetoadipat, avînd drept consecinţă creşterea sintezei de acid oxalic, glicolic şi glicoxilic. Tipul II de hiperoxalurie primitivă (cu acidurie glicerică) este mai rar întîlnit. Hiperoxaluria se asociază aici cu L-glicericacidurie şi este datorată deficitului dehidrogenazei D-glicerice. Excreţia urinară de acid glicolic este în limite normale.

În hiperoxaluria primitivă apar diverse manifestări legate de depunerea difuză de cristale de oxalat de calciu în diverse organe. Au fost menţionate astfel: retinita pigmentară, defecte de conducere atrioventriculare, artrită asemănătoare celei gutoase, tulburări vasculare periferice şi modificări osoase.

Diagnosticul se stabileşte pe baza determinării concentraţiei oxalatului în urină. În timp ce oxaluria normală este de 15 —30 mg/24 ore/1,73 m^2 suprafaţă corporală, la bolnavii cu hiperoxalurie primară excreţia de oxalat este de 50—250 mg/24 ore (Williams şi Smith, 1978).

MANIFESTĂRILE RENALE

Sînt reprezentate de litiaza oxalică primitivă, de nefropatia oxalică acută şi respectiv de cea cronică.

b) Litiaza oxalică primitivă

Hiperoxaluria primitivă de tip I se manifestă clinic sub forma unei litiaze urinare recidivante care se traduce prin dureri lombare, hematurie şi piurie (Hockaday şi colab., 1964).

Boala poate evolua spre insuficienţă renală severă, înaintînd progresiv spre insuficienţă renală cronică terminală, în urma depunerii de oxalat de calciu în rinichi, ca şi a formării unei nefrocalcinoze severe.

Litiaza oxalică debutează devreme, înaintea vîrstei de 5 ani, cu hematurie şi/sau insuficienţă renală cronică ce poate apărea precoce. La unii pacienţi, debutul bolii se manifestă prin acidoză tubulară renală severă care apare timpuriu în cursul vieţii, în timp ce la alţii debutul are loc prin insuficienţă renală cronică asociată cu nefrocalcinoză, colici renale subintrante, microlitiază oxalocalcică, microhematurie, proteinurie, piurie şi hipostenurie.

Evoluţia se caracterizează prin apariţia manifestărilor de pielonefrită cronică secundară recidivantă, hipertensiune arterială, hidronefroză şi insuficienţă renală cronică terminală.

Prognosticul este determinat de gravitatea insuficienţei renale şi de severitatea manifestărilor extrarenale. Acestea se pot agrava în cursul aplicării hemodializei, datorită hipertensiunii arteriale şi insuficienţei cardiace. Aproximativ 80% din pacienţi decedează în jurul vîrstei de 20 ani (Cotran, 1981).

În hiperoxaluria primitivă de tip II nu s-a relatat la nici un pacient instalarea insuficienţei renale.

Morfopatologie. Oricare ar fi mecanismul hiperoxaluriei, cristalele de oxalat apar în rinichi sub formă de structuri cristaline, laminate, neregulate, care sînt birefrigente în lumină polarizată.

Cristalele sînt prezente în lumenul tubilor proximali, distali şi colectori, dar în caz de depunere masivă ele pot trece în interstiţiu prin ruperea epiteliului tubular. În interstiţiu cristalele de oxalat apar înconjurate de un epiteliu inflamator care include şi celule gigante. În hiperoxaluria primitivă cronică aceste depozite sînt asociate cu o fibroză semnificativă.

Hiperoxaluriile secundare recunosc drept cauze de producere:

— ingestia sau administrarea de precursori ai oxalatului (etilenglicol, metoxifluran). În astfel de cazuri, se produce o hiperoxalurie masivă care duce la insuficienţă renală acută;

— complicaţii ale unor afecţiuni gastrointestinale;

— ingestia unor doze mari de acid ascorbic care este metabolizat direct în glicoxilat sau oxalat;

— deficienţe sau carenţe de piridoxină, coenzimă care intervine în conversiunea acidului glicoxilic în glicină.

c) Nefropatia oxalică acută

Apare după ingestia accidentală sau voluntară a unor substanțe nefrotoxice, ca de exemplu *etilenglicolul* (Antigel), și se manifestă cu insuficiență renală acută asociată cu efecte toxice generale care afectează sistemul nervos central, cordul și plămînii.

Primele simptome sînt asemănătoare intoxicației alcoolice (etilenglicolul fiind un alcool alifatic), în timp ce leziunile tisulare sînt consecința depunerii oxalatului de calciu sau acțiunii metaboliților intermediari.

Insuficiența renală acută are o formă oligurică și prezintă un tablou caracteristic asociat cu stupoare, acidoză metabolică severă și tetanie fatală (Wedee și Batuman, 1983).

Patogeneză. Deși mecanismul acestei insuficiențe renale acute nu este încă precizat, anumite observații arată că în afară de degenerarea hidropică marcată a celulelor tubulare proximale, au fost constatate cristale de oxalat de calciu atît în lumenul tubular cît și în celulele tubulare proximale, la un interval de aproximativ 8 zile de la ingestie (Collins și colab., 1970).

Cristalele de oxalat persistă în cantități tot mai mici în cursul celor aproximativ două luni de regenerare tubulară (Becher și Sarre, 1976).

Extinderea necrozei tubulare poate explica producerea insuficienței renale acute, deși depunerea de oxalat de calciu în cantități atît de mari ar putea să contribuie de asemenea la leziunea tubulară (Porter și Bennett, 1981). Glomerulii sînt de obicei nemodificați dar uneori apar leziuni similare cu cele din glomeruloscleroză, cu îngroșarea mezangiului și depozite de cristale în spațiul capsular. Cu timpul toate structurile parenchimului pot fi interesate, realizîndu-se aspectul unei nefrite interstițiale cronice. Depuneri de cristale se găsesc și în tunica medie și adventicea arterelor și arteriolelor renale.

Tratament. Deși moartea poate surveni în cursul fazei acute a intoxicației, tratamentul prelungit cu hemodializă poate duce la vindecare.

O măsură terapeutică utilă, înainte de îndepărtarea etilenglicolului prin hemodializă, este administrarea de alcool etilic. Aceasta împiedică intrarea oxalatului în căile sale metabolice, prin inhibiția competitivă a dehidrogenazei alcoolice, enzimă care transformă etilenglicolul în glicoaldehidă.

Se mai poate utiliza cu succes în tratamentul de urgență declanșarea unei diureze crescute cu acid etacrinic (Porter și Bennett, 1981).

Nefropatia oxalică acută mai poate apărea și după intoxicația cu *metoxifluran*. Patogenetic, insuficiența renală acută produsă de metoxifluran este legată de concentrația toxică a fluorului, deși în producerea nefrotoxicității poate contribui și precipitarea intrarenală a oxalatului de calciu care formează depozite în lumenul și celulele tubului proximal unde se constată o necroză tubulară. Este foarte posibil ca, în cazurile cu poliurie, aceasta să ducă la o depleție de volum, cu creșterea reabsorbției tubulare proximale, ducînd la suprasaturarea și precipitarea oxalatului. Efectele metoxifluranului asupra funcției renale au fost observate la scurt timp după introducerea acestei substanțe ca anestezic (Paddock

și colab., 1964; Churchill și colab., 1974). S-a constatat că mai rareori se produce oligurie (10%), în majoritatea cazurilor constatîndu-se poliurie (71%). Poliuria rezultă din deficitul reabsorbției canalelor colectoare, metoxifluranul inhibînd acțiunea vasopresinei. Deși majoritatea pacienților cu intoxicație după anestezie cu metoxifluran se vindecă după o perioadă variabilă de timp, unii bolnavi rămîn cu insuficiență renală cronică. În aceste cazuri examenul histologic arată depozite evidente de oxalat cu fibroză interstițială și atrofie tubulară marcată (Mazzer și colab., 1971; Halpern și colab., 1973). În peretele arterelor arcuate și interlobulare se produc deseori îngroșări fibroase ale intimei cu fine cristale de oxalați.

Ultrastructural se constată îngroșarea membranei bazale glomerulare, cu depozite fine de cristale, ca și îngroșarea mezangiului. Celulele foiței parietale a capsulei glomerulare apar tumefiate. În interstițiul renal se găsesc numeroase cristale de oxalat de calciu.

d) Nefropatia oxalică cronică

Cînd este secundară unor afecțiuni gastrointestinale, poate surveni ca o complicație în: rezecția intestinului subțire, operația de *bypass* pe intestinul subțire pentru obezitate, malabsorbția primitivă, pancreatita cronică, ciroza biliară primitivă, ciroza hepatică (?) și boala Wilson.

La acești bolnavi, excreția de acid L-gliceric și acid glicolic sînt normale, dar există o hiperoxalurie semnificativă.

Afectarea renală se traduce prin litiază recidivantă care se manifestă prin hematurie, dureri lombare surde sau colici renale asociate sau nu cu semne de obstrucție și/sau infecție urinară și prin depuneri de oxalat care pot duce uneori la insuficiență renală cronică.

Tratamentul nefropatiei cronice prin hiperoxalurie, indiferent de cauza acesteia, trebuie să includă reducerea sau diminuarea din dietă a alimentelor cu conținut excesiv de oxalat.

În caz de hiperoxalurie de origine intestinală (rezecție ileală, bypass ileal, enteropatie), se va administra inițial calciu pe cale orală. Absorbția calciului fiind de obicei scăzută la acești bolnavi, calciul în exces va precipita oxalatul în lumenul interstițial și îl va elimina astfel prin fecale. Doza inițială trebuie să corespundă cu 3 g Ca^{++} pe zi, sub formă de carbonat de calciu administrat în două doze, după mese.

Paralel, se va recomanda o dietă săracă în grăsimi, deoarece acizii grași neabsorbiți formează în lumenul intestinal complexe cu calciul, împiedicînd precipitarea oxalatului. Pe de altă parte, unii acizi grași pot crește permeabilitatea mucoasei colonului față de oxalați favorizînd reabsorbția acestuia din intestin.

În situația în care hiperoxaluria nu dispare după suplimentarea calciului și după regimul sărac în grăsimi, se va recomanda colestiramina, o rezină schimbătoare de ioni, care reabsoarbe atît oxalatul, cît și acizii biliari. Are loc astfel diminuarea eliminării urinare de oxalat aproape în toate cazurile în care se produce o reabsorbție intestinală excesivă.

La bolnavii cu *bypass* gastrointestinal, la care se constată semne de insuficiență renală sau hiperoxalurie rezistentă la tratament, este indicată suprimarea *bypass*-ului intestinal. În caz contrar, hiperoxaluria duce la

obstrucţie intratubulară şi la depuneri interstiţiale care pot avea drept consecinţă o nefropatie tubulointerstiţială severă cu insuficienţă renală cronică terminală. În plus, ca în orice fel de litiază, se impune cura de diureză şi tratament medicamentos adecvat.

Bibliografie

BECHER H., SARRE H., *Sekundäre Nierenfunktionsstörungen*, în: *Nierenkrankheiten*, Sarre H. (ed.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1976, p. 512.

COE F. L., *The patient with renal stones*, in: *Manual of Nephrology*, Schrier R. W. (ed.), Little Brown and Co., Boston, 1982, p. 85.

COLLINS J. M., HENNES D. M., HOLZGANG C. R., GOURLEY R. T., PORTER G. A., *Recovery after prolonged oliguria due to ethyleneglycol intoxication*, Arch. Intern. Med., 1970, *125*, 1059.

CONSTABLE A. R., JOEKES A. M., KASIDAS G. P., O'REGAN P., ROSE G. A., *Plasma level and renal clearance of oxalate in normal subjects and in patients with primary hyperoxaluria or chronic renal failure or both*, Clin. Sci., 1979, *56*, 299.

COTRAN R. S., *Tubulo-interstitial disease*, in: *The Kidney*, 2nd ed., Brenner B. M., Rector F. C. (eds), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1981, p. 1648.

CHURCHILL D., KNAACK J., CHIRITO E., PARRE P., COLE C., MUEHRCKE R., GAULT M. H., *Persisting renal insufficiency after methoxyflurane anesthesia*, Amer. J. Med., 1974, *56*, 575.

DE ZEGHER F. E., WOLFF E. D., V. D. HEIJDEN A. J., SUKHAI R. N., *Oxalosis in infancy*, Clin. Nephrol., 1984, *22*, 114.

HALPERN B. A., KEMPSON R. L., COPLON S., *Interstitial fibrosis and chronic renal failure following methoxyflurane anesthesia*, JAMA, 1973, *223*, 1239.

HOCKADAY G. D. R., CLAYTON G., FREDERICK W. E., SMITH L. H., *Primary hyperoxaluria*, Medicine, 1964, *43*, 315.

MAZZER T., SHUE G. L., JACKSON S. H., *Renal dysfunction associated with methoxyflurane anesthesia*, JAMA, 1971, *216*, 278.

PADDOCK, R. B., PARKER J. W., GAUDAGNI R. P., *The effects of methoxyflurane on renal function*, Anesthesiology, 1964, *25*, 707.

PORTER J. A., BENNETT W. M., *Toxic nephropathies*, in: *The Kidney* 2nd ed., Brenner B. M., Rector F. C. (eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 2045.

WEDEE R. P., BATUMAN V., *Tubulo-interstitial nephritis induced by heavy metals and metabolic disturbances*, în: *Tubulo-interstitial nephropathies*. Cotran R. S. (ed.), Churchill Livingstone, New York, 1983, p. 211.

WILLIAMS H. E., SMITH L. H. jr., *Primary hyperoxaluria*, in: *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*, 4th ed., Stambury J. B., Wüngaarden J., Fredrickson D. S. (eds), McGraw-Hill Book Co., New York, 1978, p. 182.

D. RINICHIUL ÎN TULBURĂRILE METABOLISMULUI CALCIULUI ŞI FOSFORULUI

a) Rinichiul în tulburările metabolismului calciului

Atît în hipercalcemie cît şi în hipocalcemie, indiferent de etiologia acestora, pot surveni diverse semne de afectare renală.

1. Hipercalcemia

Apare sub formă asimptomatică în 0,05—0,10% din populaţia generală.

Hipercalcemia poate avea drept cauze mai frecvente bolile maligne (cu sau fără metastaze osoase), cît şi hiperparatiroidismul primitiv şi se-

cundar (Suki, 1980; Agus şi colab., 1981 a, b; Massry şi Kaptein, 1984) şi hipercalcemia hipocalciurică familială.

În plus, hipercalcemia mai apare în tulburări endocrine diverse (hipertiroidism, feocromocitom, insuficienţă suprarenală, acromegalie); în sarcoidoză şi alte boli granulomatoase (tuberculoza, berilioza, histoplasmoza, coccidoidomicoza); în cursul imobilizării prelungite; în sindromul lapte-alcaline (Burnett); în hipervitaminoza D şi A; sub forma hipercalcemiei idiopatice a copilului; după administrare prelungită a tiazidelor şi litiului; după transplantare renală; în faza de vindecare a insuficienţei renale acute; în hiperparatiroidismul terţiar şi altele.

Tablou clinicobiologic. Semnele generale ale hipercalcemiei sînt extrem de variate, atît ca intensitate cît şi ca manifestări sistematice sau viscerale. Ele reflectă atît acţiunea directă a hipercalcemiei cît şi manifestările bolii de bază.

Pot apărea astfel:

- *crize hipercalcemice* în cadrul unor intoxicaţii acute, care se manifestă ca o urgenţă medicală, cu hipercalcemie severă, insuficienţă renală acută şi obnubilare. Astfel de crize survin şi în neoplasme sau hiperparatiroidism. Crizele hipercalcemice sînt asociate cu greţuri şi vărsături, slăbiciune musculară, astenie, letargie, deshidratare, hipertensiune arterială, tahicardie, febră. În lipsa terapiei, evoluţia poate fi rapid fatală prin insuficienţă renală acută, comă sau aritmii ventriculare;

- manifestări *cardiovasculare*: scurtarea intervalului QT, subdenivelarea segmentului ST-T, tulburări de conducere atrioventriculară, aritmii şi hipertensiune arterială;

- manifestări *gastrointestinale*: ulcer gastroduodenal şi pancreatită;

- manifestări *hematologice*: anemie normocromă normocitară;

- tulburări *psihice* şi *neurologice*: iritabilitate, anxietate, depresiune sau psihoze acute şi halucinaţii; alterarea stării mentale poate merge de la deficitul memoriei recente şi incapacitate de concentrare, pînă la confuzie, letargie şi comă; anomalii ale electroencefalogramei; slăbiciunea muşchilor proximali şi anomalii ale muşchilor limbii;

- manifestări *articulare*, mai evidente în hiperparatiroidism unde apare, radiologic, calcifierea cartilajelor articulare şi atacuri clinice de pseudogută;

- manifestări *osoase*: osteită fibrochistică şi osteoporoză asociate cu dureri osoase, fracturi patologice şi creşterea fosfatazei alcaline;

- tulburări *metabolice* (glucidice şi lipidice): rezistenţă la insulina endogenă, episoade hipoglicemice, scăderea colesterolului seric şi trigliceridemiei (mai ales în hiperparatiroidismul primar) sau hiperlipidemie (mai ales în uremie);

- *calcificări metastatice* la nivelul ţesuturilor moi, pancreas, mucoasa gastrică, intima şi media vaselor sanguine, cartilaje articulare, cornee, conjunctive, tegumente, cord, pulmon etc.

MANIFESTĂRILE RENALE

În orice condiție patologică asociată cu hipercalcemie, pot apărea o serie de forme de afectare renală. În general, determinarea renală este cunoscută sub denumirea de „nefropatie hipercalcemică". Manifestările clinicobiologice constau de obicei din azotemie, poliurie și uneori alterarea capacității de conservare a sodiului; în 50% din cazuri există și hipertensiune arterială; poate fi prezentă o proteinurie de intensitate redusă; examenul microscopic al urinii este de obicei normal, dar uneori există hematurie, leucociturie sterilă și cilindri leucocitari.

Tabelul 1.2

Manifestări renale ale hipecalcemiei
(după Agus și colab., 1981, modificat)

1. Nefrolitiaza calcică	
2. Insuficiența renală	
a) acută reversibilă	
b) cronică ireversibilă prin:	
— nefrită interstițială	— nefroscleroză hipertensivă
— nefrocalcinoză	— nefropatie obstructivă
c) cu alterări tubulare prin:	
— deficit de concentrare tubulară maximă	— diminuarea reabsorbției sodiului
— creșterea reabsorbției bicarbonatului	— hipercalciurie
— acidoză tubulară renală distală	— hipermagneziurie
— tulburarea amoniogenezei	
3. Tulburări renale consecutive hiperparatiroidismului	
— diminuarea sau creșterea TmG	— diminuarea absorbției fosforului
— diminuarea reabsorbției bicarbonatului	— aminoacidurie

Există o varietate de forme anatomoclinice ale nefropatiei hipercalcemice (Massry și Brautbar, 1984) care sînt prezentate în tabelul 1.2. Dintre acestea vom analiza doar cîteva.

Nefrolitiaza calcică

Este cea mai frecventă formă de litiază întîlnită, calculii de calciu reprezentînd 75% din totalitatea calculilor renali (Coe, 1982).

Cauza principală a calculilor de calciu este hipercalciuria.

Hipercalciuria poate fi consecutivă hipercalcemiei, dar este mai deseori de natură idiopatică, fiind vorba de o tulburare ereditară cu caracter dominant, prezentă la aproximativ 50% din bolnavii cu calculi de calciu. Hipercalciuria idiopatică este asociată cu calciu seric normal, iar tipul obișnuit de calcul este de oxalat de calciu și/sau fosfat de calciu (Abraham și Smith, 1984).

Dintre hipercalciuriile secundare stărilor hipercalcemice care duc la formarea calculilor de calciu, cele mai frecvente sînt cele din hiperpara-

Scanned with OKEN Scanner

tiroidismul primar. În aceste cazuri hipercalciuria se datorează hipercalcemiei consecutive excesului de hormon paratiroidian (PTH). Calculii se formează mai ales la bolnavii cu hiperparatiroidism care au o evoluţie mai lungă, hipercalcemie moderată şi funcţie renală mai bună decît cei cu hiperparatiroidism care dezvoltă osteită fibroasă (Mallette şi colab., 1974). Astfel de hipercalciurii se găsesc la aproximativ 5% din bolnavii cu litiază renală. Tipul de calcul obişnuit este cel de fosfat de calciu din cauza alcalinităţii şi creşterii excreţiei de fosfat (Hodgkinson şi colab., 1969).

În general, calculii se formează numai cînd hipercalcemia este cronică, ca în hiperparatiroidism, sarcoidoză şi sindromul lapte-alcaline. În stările de hipercalcemie relativ acute, cum ar fi în afecţiunile neoplazice, formarea de calculi se produce mai rar.

În afară de hipercalciurie, calculii de calciu pot avea drept cauze hiperuricozuria şi hiperoxaluria (vezi subcapitolele respective).

Tablou clinic. Calculii de calciu sînt uneori asimptomatici fiind descoperiţi întîmplător cu ocazia altor investigaţii. Semnul cel mai frecvent este hematuria macro- sau microscopică. Simptomatologia este caracterizată prin dureri produse de migrarea calculilor care pot obstrua căile excretoare de la joncţiunea pieloureterală pînă la cea ureterovezicală. Durerea este produsă de creşterea presiunii şi dilatarea consecutivă a rinichiului şi căilor urinare care se manifestă de obicei sub formă de colică renală. Durerea poate rămîne localizată lombar, în flancul abdominal sau iradiază de-a lungul părţii anterolaterale a abdomenului, spre testicul sau regiunea vulvară.

Examenul fizic poate descoperi o mărire de volum şi o sensibilitate crescută la palpare a rinichiului respectiv, ceea ce arată de obicei o obstrucţie, şi/sau contractură musculară şi durere la nivelul unghiului costovertebral, traducînd de obicei o inflamaţie perirenală.

În cadrul examenului clinic este esenţial să se precizeze *particularităţile bolii litiazice* :

* numărul de calculi eliminaţi de bolnav, îndepărtaţi pe cale chirurgicală sau evidenţiaţi prin diverse metode ;

* starea actuală a calculilor, indicată de urografia rinichilor, ureterelor şi vezicii urinare ;

* morbiditatea legată de litiază (spitalizări, cistoscopii, intervenţii chirurgicale, infecţii urinare) ;

* leziuni sau consecinţe ale calculilor : pierderi de parenchim renal, anomalii ale fluxului urinar, insuficienţă renală, hipertensiune arterială ;

* istoricul familial de calculoză cu specificarea tipului de calcul ;

* analiza cristalografică pentru precizarea tipului de calcul format de pacient.

Se vor preciza de asemenea eventuale *cauze simptomatice* de calcul :

— hiperparatiroidismul manifestat prin ulcer, osteopatie, pancreatită ;

— acidoza tubulară renală, tradusă prin dureri osoase şi mers „de raţă" ;

— sarcoidoza, suspectată pe baza limfadenopatiei hilare, hepatosplenomegaliei, eritemului nodos ş.a. ;

— alte cauze mai rare de litiază: imobilizarea, boala Paget, sindromul Cushing, excesul de vitamină D sau C, hipertiroidismul, abuzul de alcaline, episoade frecvente de deshidratare ş.a.

Examenul urinii trebuie să precizeze prezenţa următoarelor anomalii:

* *hematuria*, semn important care poate indica prezenţa de calculi, chiar în cazul în care nu se evidenţiază radiologic;

* *leucocituria* sau *piuria* care indică prezenţa infecţiei asociate a tractului urinar sau a rinichilor;

* *proteinuria*, în cazul în care este semnificativă, poate sugera o nefrită tubulointerstiţială prin hipercalcemie, aşa cum se poate întîlni în hiperparatiroidismul primar sau în hiperoxaluria severă. În această nefrită tubulointerstiţială se elimină în urină proteine cu greutate moleculară mică (beta-2-microglobulină, lizozom), precum şi o cantitate redusă de albumină (sub 500 mg/24 ore). Proteinuria mai poate traduce o nefropatie secundară hipertensiunii arteriale, hipercalcemiei sau eventual prezenţa unei alte nefropatii glomerulare asociate;

* *cristaluria*: în cazul litiazei calcice se pot constata cristale de oxalat, fosfat sau urat de calciu.

Prezenţa acestor cristale ne poate orienta asupra tipului de calcul la un bolnav litiazic, dar nu permite stabilirea diagnosticului de litiază în lipsa altor semne de litiază. Cristalele de calciu pot apărea sub diverse aspecte la examenul microscopic:

— oxalatul monohidrat de calciu formează discuri rotunde asemănătoare hematiilor şi poate apărea în perechi, ca halterele;

— oxalatul dihidrat de calciu formează piramide alipite asemănătoare unor piramide aşezate pe o oglindă;

— fosfatul de calciu (cristale de apatită sau fosfat ortocalcic) au aspect de praf fin, fără formă, şi prea mic pentru a fi vizibil în microscopia optică;

— fosfatul monohidrogenat de calciu (bruşitul) formează cristale caracteristice de formă dreptunghiulară, plate ca şipcile subţiri.

Alte investigaţii constau din determinarea calciului seric şi a calciuriei.

Determinarea *calciului seric* va fi repetată de trei ori pentru diagnosticul de certitudine. Concentraţia de Ca^{++} în serul sanguin trebuie interpretată în raport cu limitele valorilor normale ale laboratorului respectiv însă orice valoare peste 10,3 mg% trebuie considerată drept suspectă.

Determinarea *calciuriei* în urina din 24 ore va fi de asemenea repetată de trei ori. Recoltarea urinilor se va face în condiţii obişnuite de viaţă, în ambulatoriu şi nu în timpul sau imediat după o perioadă de spitalizare sau o interveţie chirurgicală şi nici în perioade de modificare a regimului dietetic sau a ingestiei de lichide obişnuite. Se consideră drept limite superioare ale excreţiei urinare a calciului 300 mg/24 ore la bărbat şi 250 mg/24 ore la femeie. Valorile calciuriei vor fi raportate şi la greutatea corporală (calciuria normală = 4 mg/kg/24 ore) precum şi la excreţia urinară a creatininei (calciuria normală fiind de 150 mg/1 g creatinină/24 ore).

Tratament. Combaterea calculilor de calciu va fi orientată în raport cu cauzele hipercalciuriei în fiecare caz în parte (hiperparatiroidism primar, acidoză tubulară renală ş.a.).

În caz de *hipercalciurie idiopatică*, tratamentul se bazează pe:

— Administrarea *diureticelor tiazidice*, care diminuează excreţia urinară a calciului şi previn astfel recidivele. Se recomandă hidroclorotiazida, 50—100 mg/zi. Este necesară concomitent reducerea aportului de clorură de sodiu în alimentaţie, deoarece ingestia crescută de sare diminuează efectele terapiei.

Eficacitatea tiazidelor va fi controlată prin determinări periodice la 3 luni ale excreţiei urinare pe 24 ore a calciului, sodiului şi creatininei. Paralel se va controla calcemia şi potasemia.

Medicaţia tiazidică va trebui întreruptă în cazul în care bolnavul prezintă manifestări alergice (raş cutanat de tip maculopapulos sau urticarian).

— *Dieta săracă în calciu*, indicată la bolnavii care au făcut un singur calcul, constă în limitarea aportului de calciu la aproximativ 500 mg pe zi. Aceasta se realizează în practică printr-un regim din care se exclud produsele lactate. Este necesar un control al excreţiei urinare a calciului, deoarece în cazul în care acesta nu scade la valori normale înseamnă că tratamentul dietetic este ineficace.

— Este în curs de cercetare clinică administrarea pe cale orală de *celuloză-fosfat*, o rezină schimbătoare de ioni care fixează calciul în lumenul intestinal, împiedicînd reabsorbţia sa.

Insuficienţa renală

Hipercalcemia poate produce frecvent atît o insuficienţă renală acută reversibilă cît şi o nefropatie cronică cu evoluţie lent-progresivă către insuficienţă renală cronică ireversibilă.

Există o relaţie directă între insuficienţa renală produsă de hipercalcemie şi gradul de creştere a calciului seric. Astfel, deteriorarea funcţiei renale nu apare decît atunci cînd calcemia este crescută peste aproximativ 12 mg% pentru o perioadă de timp mai îndelungată, cum ar fi de exemplu la bolnavii cu transplantare renală sau cu hiperparatiroidism primar (Chatterjee şi colab., 1976; David şi colab., 1973; Bell şi colab., 1975).

S-a observat o ameliorare rapidă a filtraţiei glomerulare după normalizarea valorilor calcemiei, această ameliorare fiind mai probabilă la bolnavii cu hipercalcemie de altă origine decît hiperparatiroidismul (Lins, 1978). Mecanismul apariţiei modificărilor acute ale filtraţiei glomerulare în legătură cu valorile hipercalcemiei este multifactorial. Pot interveni:

— vasoconstricţia renală care poate fi o consecinţă directă a hipercalcemiei asupra musculaturii netede vasculare;

— scăderea volumului lichidian extracelular prin efectul natriuretic al hipercalcemiei acute;

— alterarea permeabilităţii glomerulare (Agus şi colab., 1981 a, b).

Insuficienţa renală cronică ireversibilă poate reprezenta stadiul final a unei diversităţi de forme anatomoclinice de atingere renală datorată hipercalcemiei: nefrita tubulointerstiţială, nefrocalcinoza, nefroscleroza hipertensivă sau nefropatia obstructivă.

Toate aceste alteraţii renale pot fi asociate în grade variabile şi sînt incluse sub termenul general de „nefropatie hipercalcemică cronică".

Mecanismul de producere al nefritei tubulointerstiţiale cronice este declanşat iniţial de alterarea celulelor epiteliale tubulare datorată hipercalcemiei.

Morfopatologie. Tulburările în metabolismul calciului (în sensul depăşirii valorilor normale) pot duce la depozitarea acestuia în structurile parenchimului renal (nefrocalcinoză) sau la formarea de calculi, depuneri care determină leziunile progresive ale nefronilor şi alterarea funcţiei renale. Dacă concentraţia calciului la nivelul epiteliului tubular depăşeşte o anumită limită, depozitele de calciu sînt drenate către spaţiile interstiţiale şi către lumenul tubular, cu formarea de cilindri de calciu, de regulă în tubii distali şi tubii colectori.

Macroscopic rinichiul prezintă granulaţii calcice diseminate în parenchim, mai ales la nivelul medularei. La secţionare, se produce un zgomot care atrage atenţia asupra depozitelor de calciu.

Microscopic, in cazul nefrocalcinozelor primitive (prin infiltrarea celulelor intacte şi degenerate secundar), localizarea depozitelor calcice variază după factorii etiologici şi stadiul de evoluţie. Granulele de calciu se evidenţiază prin coloraţiile uzuale sau prin coloraţia Kossa, la nivelul membranelor bazale glomerulare, în epiteliul tubilor, în glomeruli sau sub formă de cilindri calcici în lumenul tubilor. Pe măsură ce boala evoluează, sînt interesate toate componentele parenchimului renal, însoţindu-se de leziuni cronice ale unei nefrite interstiţiale sau, în cazul unei infecţii supraadăugate, apar leziuni asociate cu pielonefrită, fibroză interstiţială şi hialinizări glomerulare.

În nefrocalcinozele secundare din cursul unor afecţiuni renale (nefropatii tubulare toxice, ischemice), se produc calcificări secundare sau distrofice ale unor structuri degenerate sau necrozate.

În imunofluorescenţă s-au evidenţiat depuneri de IgG de-a lungul membranelor bazale tubulare, ceea ce susţine ipoteza unui răspuns imun declanşat de depunerea de calciu (Thier, 1978).

În microscopia electronică s-au evidenţiat ca modificări precoce o distorsiune mitocondrială şi alterări ale celulelor epiteliale tubulare (Scarpelli, 1965). Tardiv pot fi evidenţiate depozite de calciu în mitocondrii, citoplasmă şi membranele bazale tubulare. Detritusurile tubulare calcificate duc apoi la obstrucţia lumenelor tubulare şi atrofia obstructivă a nefronilor asociată cu fibroză interstiţială cronică nespecifică. Sînt afectaţi atît tubii contorţi proximali cît şi cei distali. În mod deosebit apar calcificări ale membranelor bazale ale segmentelor proximale. Aceste leziuni duc la atrofia zonelor corticale drenate de tubii calcificaţi ceea ce explică alternanţa zonelor de parenchim normal cu zone cicatriciale care apare în astfel de rinichi. Se pot produce de asemenea calcificări glomerulare şi vasculare.

Obstrucţia prin concreţiuni calcice predispune la infecţie ducind astfel la o pielonefrită focală, frecvent întîlnită în cadrul nefropatiei hipercalcemice.

În patogeneza leziunilor interstiţiale, depunerile de calciu au un rol mai puţin important decît atrofia obstructivă, modificările vasculare şi infecţiile supraadăugate (Malette şi colab., 1974).

Pe plan *clinicobiologic*, nefrita tubulointerstiţială hipercalcemică se manifestă ca şi alte nefrite interstiţiale cronice. Examenul urinar arată anomalii reduse. Proteinuria este de obicei absentă, iar sedimentul urinar este rareori modificat. Se pot însă găsi hematii, leucocite şi cilindri leucocitari chiar în absenţa asocierii cu calculi sau infecţie (Epstein, 1968; Stapleton şi colab., 1984).

Alterarea funcţională renală cea mai precoce este incapacitatea de concentrare a urinii care pare să fie legată de o diminuare a transportului clorului la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle.

Poliuria poate reprezenta o particularitate deosebită, fiind independentă de nivelul azotemiei sau de severitatea hipertensiunii arteriale, şi pare să fie mai importantă decît în alte forme de nefropatie interstiţială cronică. Pot surveni şi alte deficite funcţionale tubulare cum ar fi acidoza tubulară renală şi nefrita cu pierdere de sare (Transbol şi colab., 1970; Bell şi colab., 1975).

Pe măsura avansării alterărilor parenchimului renal, se dezvoltă o insuficienţă renală lent progresivă la care contribuie de obicei şi nefrocalcinoza, pe lîngă prezenţa litiazei renale, pielonefritei secundare şi hipertensiunii arteriale.

În stadiile precoce anomaliile funcţionale pot fi în parte reversibile sau se pot ameliora în timp de cîteva luni dacă se corectează hipercalcemia. Aceasta sugerează că alterările funcţionale renale nu se datoresc integral leziunilor histologice. La numeroşi bolnavi, corectarea hipercalcemiei nu împiedică însă deteriorarea progresivă a funcţiei renale şi instalarea insuficienţei renale cronice.

Nefrocalcinoza

Este o calcificare a parenchimului renal care afectează de obicei medulara, dar poate interesa şi corticala renală.

În această din urmă eventualitate, nefrocalcinoza este în mod obişnuit de natură distrofică, putînd apărea în caz de necroză corticală şi diverse glomerulopatii. Nefrocalcinoza cu predominare medulară are drept cauze principale: hiperparatiroidismul primar, acidoza tubulară renală distală şi, mai rar, sindromul lapte-alcaline.

În toate aceste condiţii există hipercalciurie şi o alcalinitate relativă a urinii care favorizează depunerea în medulară a fosfatului de calciu, ca şi formarea de calculi renali. Totuşi, asocierea nefrocalcinozei cu nefrolitiaza nu este obligatorie (Lloyd, 1968).

Diagnosticul nefrocalcinozei este dificil deoarece nefrocalcinoza nu este intotdeauna vizibilă radiologic chiar cînd alterarea renală este severă. Depozitele de calciu evidente la examenul morfologic pot fi considerabil

mai importante decît se stabilește pe baza investigațiilor radiologice. Calcificarea este inițial intratubulară sau intracelulară, în special la nivelul membranei bazale și mitocondriilor și doar ulterior apare calcificarea interstițială.

Structurile tubulare medulare, ansa Henle și canalele colectoare sînt afectate în primul rînd, iar tubii contorți proximali și distali doar mai tîrziu. Aceasta se datorează concentrației mai crescute a calciului la nivelul medularei. Celulele epiteliale necrotice se descuamează și formează cilindri calcificați care obstruează lumenul tubular. Dacă hipercalcemia este prelungită, se produce o proliferare fibroelastică ce duce la cicatrizare și fibroză interstițială, semne de alterare ireversibilă.

Din punct de vedere *clinic*, nefrocalcinoza se poate traduce deseori prin hematurie asociată cu colică renală.

Nefrocalcinoza, ca și litiaza renală, se poate complica în evoluție cu infecția și obstrucția tractului urinar ducînd, cu timpul, la insuficiență renală cronică. Odată formată, nefrocalcinoza dispare rareori (Albright cit. de Feest și Wrong, 1982).

Tulburările funcționale renale consecutive hipercalcemiei

Cel mai important dintre efectele renale ale hipercalcemiei este deficitul capacității de concentrație (Massry, 1979). Acesta poate surveni la scurt timp de la debutul hipercalcemiei și nu este în mod obligatoriu corelat cu scăderea filtrației glomerulare.

În mod caracteristic, anomalia poate fi evidențiată la pacienții cu hipercalcemie asimptomatică, afectarea capacității de concentrație nefiind severă. La unii pacienți, urina poate fi însă hipotonă și se poate produce chiar o poliurie de 6 l/24 ore (Fourman și colab., 1960). Dacă alterarea structurală nu este severă, deficitul de concentrație este de obicei reversibil. Mecanismul probabil al deficitului capacității de concentrație este legat de diminuarea hipertonicității medulare. Alte ipoteze propuse se referă la diminuarea aportului de substanțe în soluție la nivelul medularei, din cauza scăderii filtrației glomerulare, la deficitul transportului de electroliți la nivelul ansei Henle și la efectul de spălare a medularei (Suki și colab., 1969 ; Bennett, 1970). Această ultimă ipoteză este sprijinită de faptul că atît în hipercalcemia acută cît și în cea cronică există o redistribuție a fluxului sanguin renal spre medulară.

Hipercalcemia ar putea de asemenea să ducă la diminuarea permeabilității față de apă a canalelor colectoare. Calciul acționează la nivelul adenilciclazei pentru a se opune acțiunii ADH-ului ceea ce ar putea explica hipostenuria constatată clinic. Date recente sugerează că acest efect ar putea fi realizat prin intermediul sintezei prostaglandinei E_2, poliuria la animalele cu hipercalcemie cronică putînd fi redusă prin indometacină. Mai multe din efectele hipercalcemiei asupra mecanismului de concentrație pot fi legate de sinteza prostaglandinei medulare, întrucît prostaglandina (PGE_2) mărește fluxul sanguin medular și poate inhiba transportul activ al clorului la nivelul ansei Henle, exercitînd în același timp un efect antagonist asupra ADH-ului la nivelul canalului colector (Serros și Kirschenbaum, 1981).

Drept urmare a hipercalcemiei, pot surveni diverse anomalii ale echilibrului acidobazic. Bolnavii cu hipercalcemie neindusă de parathormon au tendinţă la alcaloză metabolică, în timp ce unii din pacienţii cu hiperparatiroidism prezintă acidoză hipercloremică.

Alcaloza din hipercalcemie a fost deseori atribuită osteolizei şi eliberării de substanţe-tampon în circulaţie, dar unele date experimentale arată clar că intervine un efect direct al calciului asupra rinichiului, mărind reabsorbţia tubulară a bicarbonatului (Crumb şi colab., 1974). Efectul asupra sistemului osos ar contribui la declanşarea alcalozei, în timp ce efectul tubular menţine alcaloza prin creşterea transportului maxim al bicarbonatului ($TmHCO_3$).

Acidoza din hiperparatiroidism este atribuită deficitului reabsorbţiei tubulare proximale a bicarbonatului. Pierderea de bicarbonat pare să fie legată de acţiunea directă a parathormonului asupra reabsorbţiei tubulare renale. În caz de defect al acidifierii tubulare renale distale, nefrocalcinoza apare în majoritatea cazurilor (83%), în timp ce calculii renali se găsesc în 50% din cazuri. În plus, sînt descrise : osteomalacie sau rahitism (32%), slăbiciune musculară (27%), asocierea infecţiei urinare (38%), hipertensiunea arteriaăă (11% din cazuri). În afară de aceste semne clinice, în acidoza tubulară renală se constată deficitul capacităţii de concentraţie a urinii în 90% din cazuri precum şi scăderea *clearance*-ului creatininei endogene (Feest şi Wrong, 1982).

Un alt efect al hipercalcemiei asupra metabolismului acidobazic este deficitul acidifierii urinare (acidoză tubulară renală distală) care se constată atît în hiperparatiroidism cît şi în hipercalcemia de altă cauză. La bolnavii cu hipercalcemie datorată unei afecţiuni neoplazice, s-a observat o diminuare a excreţiei de amoniu cu acidifiere normală, defect reversibil odată cu corectarea hipercalcemiei (Vavatsi-Manos şi Preuss, 1976).

Hipercalcemia poate avea drept consecinţă şi creşterea excreţiei urinare a sodiului. O perfuzie acută cu calciu duce la natriureză prin inhibiţia reabsorbţiei sodiului la nivelul tubului proximal şi a ansei lui Henle, dar o pierdere de sare semnificativă clinic nu se observă în general decît în unele cazuri de hipercalcemie cronică cu insuficienţă renală moderată sau severă (Transbol şi colab., 1970 ; Bell şi colab., 1975).

Deşi excreţia de potasiu poate fi crescută experimental după perfuzia acută de calciu, acest fenomen nu a fost observat în mod acut la om. Totuşi, hipokaliemia apare în mod obişnuit în hipercalcemia cronică, fiind mai marcată în afecţiunile maligne decît în hiperparatiroidismul primar (Aldinger şi Samman, 1977). Hipokaliemia din aceste condiţii ar putea fi consecinţa ingestiei reduse, prezenţei vărsăturilor sau alcalozei metabolice.

La pacienţii cu hiperparatiroidism primar, hipercalciuria este mai redusă în raport cu hipercalcemia, indiferent de intensitatea acesteia decît la pacienţii cu hipercalcemie de alte cauze. Această particularitate apare drept urmare a acţiunii parathormonului, de creştere a absorbţiei tubulare a calciului.

În situaţia în care filtraţia glomerulară diminuează, chiar cînd scăderea este moderată, hipercalciuria scade paralel, înainte de apariţia unei retenţii de fosfat. Diminuarea reabsorbţiei tubulare a fosfatului este o

caracteristică a hiperparatiroidismului primar, dar odată cu hipofosfatemia şi/sau depleţia de potasiu consecutive, reabsorbţia tubulară a fosfatului poate reveni în limite normale.

Hipofosfatemia este obişnuită în hipercalcemia cauzată de stări maligne, în absenţa azotemiei, chiar cînd există metastaze osoase, posibil în legătură cu un hiperparatiroidism ectopic. În hipercalcemia din hiperparatiroidism, cît şi de alte cauze, se constată şi o hipomagneziemie. Scăderea magneziului seric se explică prin faptul că ionul de calciu măreşte excreţia urinară a magneziului, acest efect predominînd asupra acţiunii parathormonului de creştere a reabsorbţiei tubulare a magneziului.

La unii bolnavi cu hipercalcemie (1/3 din bolnavii cu hiperparatiroidism primar şi într-un procent mai mic în hipercalcemia de alte cauze), survine o hiperaminoacidurie datorită diminuării reabsorbţiei tubulare renale a aminoacizilor (Short şi colab., 1974).

Reabsorbţia tubulară a glucozei poate fi mărită în caz de hiperparatiroidism, dar este redusă în hipercalcemia de alte cauze. Deoarece parathormonul reduce reabsorbţia tubulară a fosfatului, acest fenomen s-ar explica teoretic probabil prin competiţia între absorbţia fosfatului şi a glucozei (Dennis şi Brazy, 1978).

În hiperparatiroidismul primar se mai constată o creştere a excreţiei urinare a cuprului şi zincului.

Tratamentul hipercalcemiei

În vederea terapiei este util să se evalueze în raport cu intensitatea creşterii calciului seric: hipercalcemia uşoară (sub 12 mg%), moderată (12—15 mg%) şi severă (peste 15 mg%).

În caz de hipercalcemie uşoară, în special în hiperparatiroidismul primar asimptomatic, necesitatea tratamentului este discutabilă, în timp ce în hipercalcemia moderată sau severă se impune efectuarea terapiei chiar în timpul efectuării investigaţiilor diagnostice. În aceste cazuri se va realiza un tratament de expansiune volemică cu soluţii saline şi Furosemid.

Măsurile terapeutice de bază vizînd reducerea calciului seric sînt următoarele:

- *diminuarea reabsorbţiei intestinale active a calciului*, prin administrarea de glucocorticoizi (3 mg/kg/zi echivalent de hidrocortizon);

- *creşterea excreţiei urinare a calciului* prin perfuzii cu soluţie de clorură de sodiu izotonică, la care se adaugă Furosemid 80—120 mg, la 4—6 ore, apoi la 24 ore.

O variantă terapeutică este perfuzia cu sulfat de sodiu izotonic (0,12 M), care are efect calciuric superior. Indiferent de metoda aplicată se va evita hipokaliemia şi hipomagneziemia. În cazul perfuziei cu sulfat de sodiu există risc de hipernatriemie;

- *inhibiţia resorbţiei osoase* prin administrarea de Mithramycină sau Calcitonină. Mithramycina este un agent antineoplazic care, în doze de 25 µg/kg-corp, produce hipocalcemie. În doze mari, pot apărea, ca efecte

secundare, trombocitopenie, necroză hepatocelulară și nefrotoxicitate. Aceste efecte nu apar în cazul administrării a numai 1—2 doze hipocalcemice.

Calcitonina se administrează parenteral în doze de 4 MRC/kg-corp, de 2 ori pe zi. Efectul este de diminuare a resorbției osoase și, în plus, de creștere a excreției urinare a calciului.

Indometacina sau Aspirina pot inhiba uneori resorbția osoasă atunci cînd acest proces este mediat de prostaglandine, așa cum este cazul în cancerul celular renal.

• *Formarea de complexe de calciu* este metoda cea mai rapidă și mai sigură de a reduce calciul seric ionizat, însă implică riscuri serioase. Se administrează în acest scop o perfuzie i.v. de *fosfat anorganic* 50 mM, timp de 8—12 ore, ceea ce duce la o reducere semnificativă a calciului seric, chiar pînă la hipocalcemie, iar excreția urinară a calciului scade brusc. Dozele mai mari sînt deosebit de nefrotoxice și trebuie evitate. Pot apărea, ca efecte secundare, hipotensiune arterială, calcificări metastatice, insuficiență renală acută sau chiar moartea subită. Toate acestea fac ca unii autori să considere că riscurile depășesc beneficiul terapeutic, terapia fosfatică fiind, în principiu, contraindicată.

În tratamentul hipercalcemiei, s-a mai utilizat *etilendiamintetracetatul de sodiu* (Na-EDTA), 15—50 mg/kg/zi, însă și acestea preparat implică o nefrotoxicitate crescută. Na-EDTA ar fi util în aritmiile ventriculare, în doze mai scăzute decît cele nefrotoxice (Abraham și Smith, 1984).

A mai fost aplicată cu succes *hemodializa acută* efectuată cu o concentrație mai scăzută a calciului în lichidul de dializă (Strauch și Ball, 1976). S-a observat însă o hipercalcemie de *rebound* care survine rapid după întreruperea tratamentului. Hemodializa rămîne însă o terapie eficientă și sigură, cu condiția aplicării corecte și urmăririi atente a bolnavului.

Tratamentul hipercalcemiei cronice prezintă dificultăți, mai ales atunci cînd nu se poate aplica o terapie cauzală (de exemplu în bolile maligne). Indometacina este lipsită de riscuri și poate da uneori rezultate în cancerul renal. Utilitatea calcitoninei este limitată de dezvoltarea unei rezistențe la tratament după administrări repetate. Mithramycina administrată o dată pe săptămînă este nefro- și hepatotoxică. Fosfatul pe cale orală este util la bolnavii cu afecțiuni maligne și uneori și la cei cu hiperparatiroidism primar care nu pot fi tratați chirurgical. Fosfatul produce însă și o scădere a filtrației glomerulare și este contraindicat în caz de retenție azotată sau hiperfosfatemie.

2. Hipocalcemia

Majoritatea cazurilor de hipocalcemie sînt legate de diverse tulburări ale producției, metabolismului sau răspunsului la parathormon ori la vitamină D.

Principalele *cauze* ale hipocalcemiei sînt: hipoparatiroidismul (chirurgical și idiopatic), deficitul vitaminei D, hipoalbuminemia, hipomagneziemia, hiperfosfatemia, pancreatita acută.

Cele mai importante manifestări ale hipocalcemiei sînt cele neuro-musculare (tetanie, convulsii epileptiforme, deficit intelectual, tulburări extrapiramidale, edem papilar, manifestări psihice și miopatie).

În plus, apar manifestări tegumentare și modificări ale fanerelor, ca și tulburări oculare (cataractă, cheratoconjunctivită), anomalii dentare (hipoplazie, carii), cardiovasculare (tulburări ale performanței ventriculare, prelungirea intervalului QT), gastrointestinale (steatoree, aclorhidrie gastrică), scheletice (osteomalacie), endocrine (hipoparatiroidism, boala Addison, hipotiroidism, insuficiență ovariană) și calcificări metastatice (în ganglionii bazali și în cristalin, rar subcutanat).

MANIFESTĂRILE RENALE

În toate stările de hipocalcemie, apare o hipocalciurie datorată diminuării sarcinii de filtrație și reabsorbției crescute la nivelul tubului renal (Nordin și Peacock, 1969).

Totuși, în stările de hipoparatiroidism, excreția urinară a calciului este relativ ridicată, iar în cursul tratamentului, cînd calciul seric este readus la normal, poate apărea o hipercalciurie evidentă.

Alte consecințe renale ale hiperparatiroidismului sînt : creșterea reabsorbției tubulare a fosfatului, diminuarea TmG-ului, pierderea tubulară renală de magneziu, hipomagneziemia și alcaloza metabolică.

În unele stări hipocalcemice, poate surveni un hiperparatiroidism secundar care explică scăderea reabsorbției tubulare a fosfatului, creșterea TmG-ului, hiperaminoacidurie și tendință spre acidoză metabolică.

b) Rinichiul în tulburările metabolismului fosforului

1. Hiperfosfatemia

Rinichiul este cel mai important organ care intervine în reglarea fosforului seric și deci a rezervei fosforului total din organism.

Transportul tubular renal al fosfatului este la rîndul său reglat de doi factori independenți : ingestia de fosfat alimentar și concentrația parathormonului. Nivelul fosfatului seric (normal = 3,5—4,5 mg%) depinde însă și de distribuția fosfatului între spațiul intra- și extracelular. Distribuția transcelulară este influențată de rata metabolismului celular al glucozei, starea depozitelor de fosfat celular, precum și de efectele directe ale parathormonului și vitaminei D.

Etiologie. Cauzele hiperfosfatemiei sînt multiple :

* *Insuficiența renală* este cauza cea mai obișnuită. Hiperfosfatemia devine evidentă pe măsura scăderii filtrației glomerulare. În fazele inițiale intervin modificări compensatorii ale reabsorbției tubulare, astfel încît nivelul fosforemiei nu crește peste normal decît cînd filtrația glomerulară ajunge sub 25 ml/min. În faza de insuficiență renală ușoară sau moderată se produce o creștere a secreției de parathormon care poate diminua reabsorbția tubulară renală a fosforului și scade astfel fosforul seric. În

insuficienţa renală severă, cu toată creşterea marcată a parathormonului, capacitatea rinichiului de a secreta fosforul este redusă. Pe de altă parte, parathormonul poate acţiona asupra osului mărind resorbţia osteoclastică şi ducînd astfel la eliminare crescută de fosfor şi calciu în sînge. Prin urmare, la bolnavii cu insuficienţă renală avansată, secreţia de parathormon poate creşte concentraţia fosforului seric, nivelul fosforului seric fiind mai mare la uremicii cu hiperparatiroidism decît la cei fără hiperparatiroidism.

* *Hipoparatiroidismul* se însoţeşte de obicei de creşterea concentraţiei fosfatului la valori medii de 8—9 mg% în hipoparatiroidismul primar şi 6—7 mg% în hipoparatiroidismul postoperator sever. Hipocalcemia cronică poate influenţa în aceste cazuri acţiunea rinichiului asupra nivelului fosfatului şi să contribuie la hiperfosfatemia hipoparatiroidiană.

* *Hipertiroidismul* se însoţeşte uneori de creşterea fosfatului seric la 5—6 mg%.

* *Acromegalia* este asociată cu o fosfatemie crescută, însă rareori peste 5,5 mg%.

* *Difosfonaţii* (medicamente care se administrează în boala Paget pentru a diminua metabolismul osos) duc la creşterea fosfatului seric imediat după începerea terapiei, fosfatemia atingînd maximum la aproximativ 14 săptămîni de tratament.

* *Calcinoza tumorală* se asociază cu hiperfosfatemie, în timp ce calciul seric, filtraţia glomerulară şi parathormonul seric sînt în limite normale.

* *Hiperostoza corticală* reprezintă o altă cauză de hiperfosfatemie.

* *Chimioterapia*, în special în caz de leucemie acută la copii sau limfom Burkitt, se poate complica cu hiperfosfatemie acută şi hipocalcemie, probabil ca urmare a lizei celulare. Mai pot apărea: hiperuricemia, hiperkaliemia şi creşterea LDH-ului.

* *Insuficienţa renală acută* poate cauza uneori hipocalcemie severă (sub 7 mg%) asociată cu o hiperfosfatemie marcată (peste 8 mg%), mai ales în insuficienţa renală asociată cu rabdomioliză.

* *Acidoza lactică şi respiratorie* se asociază uneori cu hiperfosfatemie. În acidoza respiratorie creşterea fosfatului poate fi mai accentuată.

* *Intoxicaţia acută prin aport excesiv de fosfat* poate duce la hiperfosfatemie severă, de exemplu după administrarea de clisme cu soluţii hipertonice de fosfat la copii. Apare frecvent hipocalcemia şi tetania. De asemenea, ingestia unor laxative cu conţinut crescut de fosfat poate genera hiperfosfatemie.

Aspectele anatomoclinice ale hiperfosfatemiei sînt în primul rînd legate de modificările metabolismului calciului. În afară de hipocalcemie, cea mai importantă manifestare clinică decelabilă radiografic este calcificarea ectopică, aşa cum se observă în: insuficienţa renală, hiperparatiroidism şi calcinoza tumorală.

În insuficiența renală, incidența calcificărilor țesuturilor moi este corelată cu valoarea produsului Ca × P, fiind deosebit de severă cînd produsul este mai mare de 75. Alcaloza locală poate favoriza calcificările la nivelul corneii, pulmonului, mucoasei gastrice și rinichiului.

Diagnostic. În practică, în absența unei insuficiențe renale sau a unui aport evident crescut de fosfat, hiperfosfatemia cronică se datorează creșterii reabsorbției tubulare a fosfatului care poate fi produsă, la rîndul ei, de hiperparatiroidism, tireotoxicoză, acromegalie, administrare de difosfonați sau de un defect tubular intrınsec.

MANIFESTĂRILE RENALE

Afectarea renală în hiperfosfatemie este rară. Se cunosc însă calcificările care pot apărea la nivelul parenchimului renal în insuficiența renală avansată cu hiperfosfatemie persistentă și hiperparatiroidism. Hiperfosfatemia este un factor major în apariția și menținerea hiperparatiroidismului secundar din uremie. Prezența acestor calcificări poate agrava în plus deficitul funcțional renal. Dealtfel, atît retenția de fosfat cît și hiperfosfatemia par să joace un rol important în accelerarea, agravarea și progresiunea alterării renale în insuficiența renală (Ibels și colab., 1978). Conținutul în calciu și fosfor al rinichilor bolnavilor cu insuficiență renală cronică avansată este crescut în comparație cu alte țesuturi și cu pacienții neuremici (Kuzela și colab., 1977).

În cursul chimioterapiei poate să se dezvolte o insuficiență renală consecutivă unei nefropatii urice sau precipitării fosfatului de calciu.

Tratamentul hiperfosfatemiei *acute* trebuie să fie etiologic. În cazul în care cauza este administrarea exogenă de fosfat, la bolnavii cu funcția renală normală se va urmări creșterea excreției de fosfat prin administrarea de ser salin 9,8‰, 1 000—2 000 ml în 2 ore, asociat cu Acetazolamidă 500 mg la 6 ore. Hiperfosfatemia de cauză endogenă apărută după rabdomioliză sau chimioterapie va fi tratată ca mai sus dacă funcția renală nu e alterată. În cazul cînd există însă o insuficiență renală, se recomandă hemodializa care poate sustrage cantități importante de fosfat și este indicată în special la bolnavii cu tetanie.

În hiperfosfatemia *cronică*, terapia constă în restricția aportului dietetic de fosfor la valori de 0,8—1 g fosfor alimentar/24 ore și administrarea de antiacide care fixează fosfatul : hidroxidul de aluminiu și gelurile de carbonat de aluminiu. Dozele administrate vor fi individualizate de la caz la caz după nivelul fosfatemiei și severitatea insuficienței renale, pentru a preveni hipofosfatemia și depleția fosfatică, ce pot agrava osteodistrofia renală și pot duce chiar la osteomalacie. Există și riscul absorbției aluminiului administrat oral, cu acumulare tisulară de aluminiu și apariția fenomenelor de „demență dialitică" prin intoxicație cu aluminiu. Paralel cu combaterea retenției de fosfat, odată ce fosforul seric este controlat, se va administra calciu pe cale orală (1 g/zi) și 1,25-dihidroxicolecalciferol, care pot ameliora semnele clinice, imaginile radiologice, nivelul seric al parathormonului și al fosfatazei alcaline.

În cazul prezenței unor semne manifeste de hiperparatiroidism secundar pot apărea eroziuni osoase, creșterea parathormonului, hipercalcemie

persistentă peste 11,5—12 mg%, calcificări în țesuturile moi, creșterea persistentă a produsului Ca × P în ser, prurit rebel la tratamentul medical, ulcere și necroze ischemice.

2. Hipofosfatemia

Etiologie. Această dismetabolie fosfatică poate avea la bază diverse tulburări ale metabolismului fosforului :

* *restricția dietetică de fosfor* (sub 100 mg/24 ore) ;

* *tulburări gastrointestinale* (gastrectomie, ileită terminală, rezecție sau *bypass* intestinal, insuficiență pancreatică, abuz de laxative, steatoree ș.a.) ;

* *hiperparatiroidismul primar ;*

* *sindromul Fanconi*, în care diminuarea transportului renal al fosforului este foarte probabil consecința alterării celulelor tubulare proximale prin toxice diverse. Astfel de stări pot surveni în boala Wilson, mielomul multiplu, intoxicații cu metale grele, sindromul nefrotic ș.a. Manifestările obișnuite, pe lîngă hipofosfatemie, sînt : glicozurie, hipouricemie, aminoacidurie neselectivă, acidoză metabolică și hipopotasemie. Dacă survine insuficiența renală, nivelul fosfatului seric poate crește la normal sau poate apărea chiar hiperfosfatemie pe măsură ce parenchimul renal scade în volum. Din acest motiv, în caz de uremie, diagnosticul sindromului Fanconi nu se va stabili după anomaliile fosforului, ci pe baza evidențierii unei aminoacidurii severe și neselective (Lee și colab., 1972) ;

* *rahitismul rezistent la vitamina D*, în care există un deficit al absorbției intestinale a fosforului, dar cauza principală a hipofosfatemiei este excreția urinară crescută ;

* *hiperaciduria idiopatică*, în care există hipofosfatemie moderată datorată unei pierderi renale a fosforului printr-un mecanism încă neprecizat. Hipofosfatemia este asociată cu calciu seric normal, dar cu hipercalciurie ;

* după *transplantare renală*, între diversele defecte tubulare, este posibilă și o pierdere de fosfat cu hipofosfatemie persistentă mai multe luni după transplantare ;

* *redistribuția fosfatului*, cu creșterea fosfatului celular și hipofosfatemie consecutivă, poate apărea în diverse condiții : perfuzii cu glucoză, tratamentul acidocetozei diabetice, alcaloza respiratorie acută, intoleranța ereditară la fructoză, administrarea unor agenți betaadrenergici (mai ales adrenalină) și creșterea preluării osoase a fosforului.

* *alcoolismul* este însoțit în 43 % din cazuri de hipofosfatemie (Stein și colab., 1966).

În patogeneza hipofosfatemiei ar interveni două anomalii biochimice principale : depleția ATP-ului intracelular și diminuarea 2,3-difosfogliceratului eritrocitar (2,3-DFG).

Depleția ATP-ului intracelular a fost constatată în celulele renale și în hematii. În acest proces sînt implicate mai multe mecanisme. Astfel

scăderea fosforului anorganic intracelular, care este strîns dependent de concentrația fosforului plasmatic, activează D-aminaza adenozinmonofosfatică. Activarea acestei enzime duce la o producție rapidă și ireversibilă de inozin-5'-monofosfat și astfel se produce deficitul de adenină. În plus, glicoliza și producția de ATP și de 2,3-DFG sînt influențate de faptul că transformarea triozofosfaților în 1,3-difosfoglicerat necesită drept cofactor fosfatul anorganic. În plus, deficitul de ATP stimulează activitatea fosfofructokinazei, diminuînd astfel și mai mult fosfatul anorganic intracelular. Deficitul de ATP afectează procesele metabolice energo-dependente la nivelul tuturor țesuturilor, iar diminuarea concentrației de 2,3-DFG eritrocitar mărește afinitatea hemoglobinei și perturbează oxigenarea tisulară.

Ambele mecanisme implicate în patogeneza hipofosfatemiei contribuie la apariția semnelor clinice și la scăderea concentrației serice a fosforului (Lichtman și colab., 1971 ; Yawata și colab., 1974 ; Massry și Brautbar, 1984).

Tablou clinicobiologic. Sindromul de hipofosfatemie se caracterizează prin tulburări generale nespecifice (stare de rău, slăbiciune, anorexie) asociate cu unele manifestări clinice legate de diverse organe. Hipofosfatemia poate astfel produce :

— manifestări *hematologice:* anemie de tip hemolitic cu scăderea paralelă a hematocitului, ATP-ului și a duratei medii de viață a hematiilor. Au fost dovedite și experimental disfuncții trombocitare (trombocitopenie, mărirea taliei plachetelor, diminuarea nivelului de ATP, hemoragii gastrointestinale și cutanate) și disfuncții granulocitare (afectarea chemotactismului, fagocitozei și lizei bacteriene intracelulare) ;

— tulburări ale *mineralizării osoase* pînă la osteomalacie, care poate fi un efect direct al hipofosfatemiei (Agus, 1983) ;

— tulburări *miocardice* cu alterarea performanței miocardice, probabil prin depleție de ATP ;

— manifestările *neuromusculare* pot fi de tip central sau periferic, fiind deseori asociate cu miopatia hipofosfatemică. Manifestările de tip central sînt reprezentate de : parestezii periorale, diminuarea vitezei de conducere nervoasă, encefalopatie cu confuzie mentală, stupoare, convulsii, comă și anomalii electroencefalografice, tremor, ataxie și hemibalism. Manifestările centrale sînt probabil legate de scăderea concentrației de 2,3-DFG și alterarea afinității hemoglobinei pentru oxigen. În hipofosfatemia cronică cu depleție fosfatică, se mai constată : slăbiciune musculară, anomalii electroencefalografice, insuficiență respiratorie, pareză generalizată și hiporeflexie. La pacienții alcoolici cu hipofosfatemie s-a observat și rabdomioliză acută.

MANIFESTĂRILE RENALE

Hipofosfatemia experimentală produce o serie de anomalii ale funcțiilor tubulare de transport, cea mai importantă fiind hipercalciuria, care însă se însoțește rareori de formarea de calculi renali, probabil din cauza absenței fosfatului urinar (Cooke și colab., 1978). În plus, apare hipofosfaturie (prin creșterea reabsorbției de fosfat în toate segmentele nefro-

nului), glicozurie şi creşterea excreţiei de bicarbonat. Glicozuria şi bicarbonaturia pot traduce o disfuncţie generalizată a tubului contort care, în acelaşi timp, prezintă o diminuare a reabsorbţiei sodiului şi apei (Goldfarb şi colab., 1977). Depleţia de fosfat nu este asociată la om cu anomalii acidobazice detectabile clinic, deşi există bicarbonaturie şi tulburări ale acidifierii urinare, deoarece efectele renale sînt contrabalansate de creşterea resorbţiei osoase care eliberează în circulaţie substanţe tampon (Emmett şi colab., 1977; Massry şi Brautbar, 1984).

Tratamentul hipofosfatemiei este dificil. La peste 60% din bolnavii spitalizaţi, cauza hipofosfatemiei este legată de perfuziile de glucoză, iar în rest de o alcaloză respiratorie datorată unei stări septice, unor anomalii pulmonare sau febrei (Agus şi colab., 1981, a, b). În aceste condiţii, corectarea tulburării primare este mai importantă decît suplimentarea cu fosfat.

În cazul cînd hipofosfatemia este însă asociată cu manifestări clinice grave, cum ar fi obnubilarea, coma, convulsiile, insuficienţa respiratorie sau insuficienţa cardiacă congestivă, care pot fi atribuite hipofosfatemiei, este indicată o terapie cu fosfat administrat i.v., care este legată însă de numeroase riscuri.

Este de preferat administrarea fosfatului pe cale orală, deoarece implică un risc mai redus de a determina o hiperfosfatemie acută severă. Doza maximă nu trebuie să depăşească 2 000 mg/24 ore în 4 doze divizate. Se va determina zilnic fosfatul seric şi se va opri administrarea cînd acesta depăşeşte 2,5 mg%. În cazul în care nu se poate utiliza terapia pe cale orală, se va administra fosfatul i.v. în doze care nu trebuie să depăşească 2 mg/kg-corp timp de 6 ore, determinîndu-se repetat fosfatul seric.

Bibliografie

AGUS Z. S., GOLDFARB S., WASSERSTEIN A., *Disorders of calcium and phosphate balance*, în: *The Kidney*, 2nd ed., Brenner B. M., Rector, F. C. (eds), W. B Saunders, Philadelphia, 1981 (a) p. 940.

AGUS Z. S. GOLDFARB S., WASSERSTEIN A., *The Patient with Disorders of Serum Calcium and Phosphate*, în: *Manual of Nephrology. Diagnosis and Therapy*, Schrier R. W. (ed.), Little Brown and Co., Boston, 1981, (b) p. 63.

AGUS Z. S., *Oncogenic hypophosphatemic osteomalacia*, Kidney Int., 1983, *24*, 113.

ALDINGER K. A., SAMMAN N. A., *Hypokaliemia with hypercalcemia. Prevalence and significance in treatment*, Ann. Intern. Med., 1977, *87*, 571.

BELL N. H., GRECO F., COLWELL J. A., *Primary hyperthyroidism and salt-wasting nephropathy*, J. Chron. Dis., 1975, *28*, 601.

BENNETT C. M., *Urine concentration and dilution in hypokaliemia and hypercalcemic dogs*, J. Clin. Invest, 1970, *49*, 1447.

BRENNER B. M., STEIN J. H., COE F. L. (eds.), *Nephrolithiasis*, în: *Contemporary Issues in Nephrology*, Supl. 5/1, Churchill-Livignstone, New York, 1979.

CHATTERJEE S. N., FRIEDLER R. M., BERNE N., OLDHAM S. B., SINGER F. R., MASSRY S. G., *Persistent hypercalcemia after successful renal transplantation*, Nephron, 1976, *17*, 1.

COE F. L., *The patient with renal stones*, în: *Manual of Nephrology. Diagnosis and Therapy*, Schrier R. W. (ed.), Little Brown, Boston, 1982, p. 85—98.

COOKE R. S., TEITELBAUM S., AVIOLI L. V., *Antacid-induced osteomalacia and nephrolithiasis*, Arch. Intern. Med., 1978, *138*, 1007.

Scanned with OKEN Scanner

SUKI W. N., EKNOYAN G., RECTOR F. C. JR., SELDIN D. W., *The renal diluting and concentrating mechanism in hypercalcemia*, Nephron, 1969, *6*, 50.
SUKI W. N., *Hypercalciura. Diagnosis and management*, Contr. Nephrol., 1980, *23*, 21.
TRANSBOL I., HORNUM I., DAWIDS S., *Hypercalcemia and sodium-losing renal disease*, Scand. J. Urol. Nephrol., 1970,*4*, 125.
TIHER S. O., *Renal insufficiency in hypercalcemia*, Kidney Int., 1978, *14*, 194
VAVATSI-MANOS O., PREUSS H. G., *The effect of high calcium concentrations on renal ammoniagenesis in rat kidney slices*, Nephron, 1976, *17*, 474.
YAWATA Y., HEBBEL R. P., SILVIS S., HOWE R., JACOB H., *Blood cell abnormalities complicating the hypophosphatemia of hyperalimentation: Erythrocyte and platelet ATP-deficiency associated with hemolytic anemia and bleeding in hyperalimented dogs*, J. Lab Clin. Med., 1974, *84*, 643.

E. RINICHIUL ÎN TULBURĂRILE METABOLISMULUI SODIULUI, APEI ŞI POTASIULUI

Tulburările metabolismului apei şi electroliţilor reprezintă deseori urgenţe medicale care pot avea complicaţii renale. Sodiul fiind principalul cation extracelular care determină volumul lichidian extracelular, anomaliile natriemiei sînt frecvent întîlnite.

a) Hiponatriemia

Se caracterizează printr-o concentraţie plasmatică a sodiului sub 135 mEq/l şi este mai frecventă la pacienţii spitalizaţi, aproximativ 25—54% din aceştia avînd la un moment dat în cursul spitalizării o hiponatriemie, în timp ce la bolnavii ambulatori hiponatriemia este de obicei asociată cu boli cronice (Becher şi Sarre, 1976 ; Baran şi Hutchinson, 1984).

Hiponatriemia se poate asocia cu numeroase condiţii clinice, uneori fiind o anomalie care duce la stabilirea unui anumit diagnostic. Astfel, hiponatriemia poate fi asociată cu insuficienţa cardiacă sau ciroza hepatică, boala Addison, insuficienţa hipofizară sau insuficienţa tiroidiană. Alteori hiponatriemia poate traduce un abuz de medicamente diuretice sau poate reprezenta o complicaţie în cursul administrării altor droguri.

Etiologia hiponatriemiei (Cohen şi colab., 1981 ; Fang, 1983 ; Swartz şi Moore, 1983) este foarte variată :

* *Hipervolemie cu sodiu urinar scăzut* (sub 10 mEq/l) se întîlneşte în stările edematoase din insuficienţa cardiacă congestivă, sindromul nefrotic, ciroza hepatică şi hiperhidratarea parenterală la oligurici.

* *Hipovolemie cu sodiu urinar scăzut* (sub 10 mEq/l) poate fi provocată prin pierderi gastrointestinale (vărsături, diaree, fistule, aspiraţii ş.a.), pierderi cutanate (transpiraţii profuze, arsuri), pierderi extrarenale.

* *Hipovolemie cu sodiu urinar crescut* (peste 10 mEq/l) poate fi consecinţa administrării de diuretice, pierderii renale de sare, insuficienţei mineralocorticoide suprarenale.

* *Normovolemie cu sodiu urinar crescut* (de obicei peste 10 mEq/l) se întîlnește în sindromul de „ADH inadecvat" (din neoplasme pulmonare, prostatice, limfoame; afecțiuni pulmonare; afecțiuni ale sistemului nervos central; consum de diverse droguri; boli idiopatice), în insuficiența tiroidiană și în reajustarea osmolară iatrogenă.

Tablou clinic. Simptomatologia este variată, nivelul hiponatriemiei care poate cauza manifestări clinice depinzînd de rata de scădere a sodiului plasmatic, valoarea absolută a sodiului seric și de vîrsta pacientului (Swartz și Moore, 1983).

În general, bolnavii tineri tolerează hiponatriemia mai bine decît cei în vîrstă. Cu toate acestea, dacă hiponatriemia se instalează acut, în cîteva ore, chiar la un bolnav tînăr care anterior nu prezenta simptome, apare afectarea gravă a sistemului nervos central. Astfel, se poate instala starea de obnubilare, convulsiile sau chiar moartea, cînd concentrația sodiului plasmatic scade la 125–130 mEq/l. Aceste modificări se explică prin faptul că celulele cerebrale necesită un timp mai îndelungat pentru îndepărtarea substanțelor osmotice active și înlăturarea edemului cerebral care însoțește hiponatriemia. Osmolalitatea serică scade sub 280 m Osm/l.

Pe de altă parte, mecanismul de protecție împotriva edemului cerebral este foarte eficace în cazul cînd hiponatriemia se dezvoltă progresiv, în cîteva zile sau săptămîni, încît pacienții în vîrstă pot să nu prezinte manifestări semnificative chiar cînd concentrația plasmatică a sodiului este sub 110 mEq/l.

Între simptomele care apar mai precoce, sînt cele gastrointestinale, în special anorexia, greața și vărsăturile, dar manifestările mai severe țin de afectarea sistemului nervos, din cauză că tumefierea celulară din hiponatriemie este mai prost tolerată în interiorul cutiei craniene. Instalarea rapidă a unei hiponatriemii severe poate duce la edem cerebral și hernie cerebrală, necesitînd un tratament de urgență.

Bolnavul poate prezenta stare de letargie, apatie, cefalee, dezorientare, confuzie, crampe musculare, stare de agitație, tulburări comportamentale.

La examenul fizic se poate constata pierdere marcată în greutate, semne de deshidratare importantă, persistența pliului cutanat, hipotonia globilor oculari și scăderea tensiunii arteriale.

Manifestările neurologice constau din alterarea sensibilității, diminuarea reflexelor osteotendinoase profunde, respirație Cheyne-Stokes, hipotermie, reflexe patologice, paralizie pseudobulbară, convulsii și comă (Arrief și colab., 1976)

Semnele biologice traduc hemoconcentrația consecutivă diminuării apei plasmatice. Se remarcă creșterea hematocritului și a densității plasmatice, iar concentrația sodiului și clorului este normală sau scăzută. Scăderea sodiului plasmatic este mult mai evidentă în cazul hiperhidratării celulare cu scăderea osmolalității plasmatice.

Pentru diagnostic, tulburările clinice fiind nespecifice, este esențial să se stabilească etiologia hiponatriemiei, determinînd atît starea volemică a pacientului cît și concentrația urinară a sodiului.

MANIFESTĂRILE RENALE

Stările de hipovolemie însoţite de hiponatriemie se pot manifesta prin insuficienţă renală acută funcţională. Hiponatriemia poate să apară fie în cadrul unei deshidratări extracelulare atunci cînd e vorba de o pierdere salină asociată cu o pierdere proporţională de apă, fie în cadrul unei hiperhidratări celulare prin hidratare excesivă la unii pacienţi oligurici sau administrare de soluţii saline hipotone la pacienţi cu pierderi importante de apă şi sare (Crosnier şi Lieski, 1966).

Insuficienţa renală acută funcţională se caracterizează printr-o oligurie de grad moderat cu densitate relativ ridicată, peste 1015—1025, şi osmolalitate între 400 şi 800 mOsm/kg, deci mai mică decît a plasmei. Raportul dintre osmolalitatea urinii şi cea a plasmei este peste 1,3 — 1,5.

Diferenţierea acestei insuficienţe renale acute funcţionale de cea organică este deosebit de importantă în practică. Insuficienţa renală acută funcţională poate fi înlăturată prin corectarea factorilor prerenali, fiind astfel posibilă, în numeroase cazuri, prevenirea instalării unei insuficienţe renale acute organice. Dacă factorii etiologici prerenali nu pot fi înlăturaţi sau diagnosticul nu este stabilit din timp, insuficienţa renală acută funcţională poate evolua către forma organică.

În cazul cînd se produce o depleţie a volumului lichidelor extracelulare, drept răspuns homeostatic are loc o scădere a excreţiei de apă şi sodiu care iniţial se efectuează fără scăderea filtraţiei glomerulare, iar oliguria nu este asociată cu creşterea substanţelor azotate în sînge.

Dacă însă hipovolemia este mai marcată, survine scăderea tensiunii arteriale cu micşorarea presiunii diferenţiale şi puls slab şi se produce o scădere a filtraţiei glomerulare şi a fluxului plasmatic renal. În acest caz oliguria este mai importantă şi se însoţeşte de creşterea ureii şi creatininei serice. Creşterea azotemiei este mai marcată şi mai rapidă în cazul hiperhidratării celulare, din cauza hipercatabolismului azotat.

Spre deosebire de insuficienţa renală acută forma organică, bolnavul cu insuficienţă renală acută funcţională va excreta în mod caracteristic mai puţin de 5 % din apa filtrată şi aproape deloc sodiu. Fracţia de apă excretată din apa filtrată poate fi apreciată prin determinarea raportului dintre creatinina urinară, măsurată în urina din 24 de ore, şi creatinina plasmatică (raport U_{Cr}/P_{Cr}). În insuficienţa renală acută funcţională acest raport poate depăşi 20 (ceea ce arată că se excretă 5 % din apa filtrată), în timp ce în insuficienţa renală acută organică, prin necroză tubulară acută, raportul U_{Cr}/P_{Cr} este între 5 şi 10 (ceea ce arată că se excretă 20 pînă la respectiv 10 % din apa filtrată).

Concentraţia osmolară a urinii este mai crescută în insuficienţa renală acută forma funcţională, raportul osmolalităţii urinare faţă de osmolalitatea plasmatică (U_{osm} /P_{osm} fiind peste 1,3—1,5, în timp ce în insuficienţa renală acută organică acest raport este sub 1,1.

Alte particularităţi care pledează pentru insuficienţa renală acută funcţională sînt următoarele :

— concentraţia urinară a sodiului scăzută, sub 20 sau chiar sub 10 mEq/l (în timp ce în insuficienţa renală acută organică sodiul depăşeşte 20 mEq/l, fiind în mod obişnuit între 40 şi 90 mEq/l) ;

— concentrația relativ crescută a ureii urinare, peste 8—10 g/l, în timp ce în insuficiența renală acută organică este sub această valoare;

— potasiul urinar crescut; lipsa unor anomalii marcate ale sedimentului urinar; creșterea moderată a substanțelor azotate și

— răspuns favorabil și rapid la corectarea factorilor prerenali, rehidratare și diuretice, constatîndu-se creșterea diurezei, scăderea azotemiei și dispariția semnelor de insuficiență renală acută.

Tratament. Terapia insuficienței renale acute funcționale de cauză prerenală este complexă, depinzînd de mai mulți factori.

Tratamentul specific al cauzei se face prin corectarea depleției de volum a lichidelor extracelulare, indiferent de factorul etiologic (de obicei extrarenal sau, mai rareori, renal) implicat.

Tratamentul etiologic va fi adaptat la fiecare caz în parte (corectarea diareii, tratament chirurgical al ileusului sau fistulelor, tratamente antibiotice în salmoneloze, gluco- și mineralocorticoizi în boala Addison ș.a.).

Tratamentul patogenetic al insuficienței renale acute funcționale se bazează pe de o parte pe corectarea pierderilor hidroelectrolitice, iar pe de altă parte pe tratamentul factorului etiologic. Corectarea dezechilibrului hidric și electrolitic trebuie făcută însă cu prudență pe baza monitorizării clinice și biochimice a bolnavului, pentru a se evita tulburări secundare prin administrarea în exces a soluțiilor hidroelectrolitice substituente. Corecția se va realiza prin administrarea de soluție salină 9,8‰, i.v. sau, dacă starea bolnavului o permite, pe cale orală. Cantitatea de soluție salină necesară corectării va trebui individualizată de la caz la caz, în funcție de starea clinică a bolnavului și de datele biochimice. În stările grave sînt uneori necesare chiar cantități de 8 — 10 l/24 ore. Lichidele vor fi administrate sub formă de soluție de clorură de sodiu, iar în caz de acidoză ca bicarbonat de sodiu.

În caz de colaps vascular se pot administra soluții de dextran sau plasma-expanderi.

În caz de insuficiență renală prin hipotonie osmotică a plasmei și hiperhidratare celulară, tratamentul va trebui să restabilească osmolalitatea plasmatică pentru a diminua astfel excesul de apă intracelulară. Aceasta se poate obține administrînd sodiu sub formă de clorură sau bicarbonat de sodiu, în funcție de starea rezervei alcaline, a natriemiei, osmolalității plasmatice și nivelului tensiunii arteriale.

Cînd există o hiperhidratare globală se va suprima orice aport lichidian sau se va aplica hemodializa sau dializa peritoneală, pentru sustragerea controlată a lichidului în exces.

b) Hipokaliemia

Survine ca rezultat al tulburării distribuției transcelulare de potasiu, depleției potasiului din organism sau asocierii acestor fenomene. Hipokaliemia se poate însoți de unele manifestări renale considerate drept caracteristice.

Etiologia hipopotasemiei este prezentată în tabelul 1.3.

Tabelul 1.3

Cauzele hipokaliemiei

(Cohen și colab., 1981; Swartz și Moore, 1983; Horton și Zibser, 1984)

■ *Factori care modifică distribuția transcelulară a potasiului:*

- *alcaloza* (respiratorie și metabolică)
- *administrarea* de glucoză sau insulină
- *paralizia periodică hipokaliemică familială*

■ *Factori de depleție ai potasiului din organism:*

- *scăderea aportului de potasiu;* scăderea potasiului alimentar pe perioade lungi, mai ales la alcoolici; geofagia prin legarea potasiului alimentar și scăderea aportului
- *pierderi gastrointestinale crescute* prin: vărsături, diaree, fistule enterocutanate, drenaj biliar, ureterosigmoidostomie, adenom vilos, abuz de laxative, clisme repetate
- *alte pierderi extrarenale:* transpirații profuze
- *excreție renală crescută:*

* după administrare de diuretice (în special tiazide, acid etacrinic și acetazolamidă)

* prin exces de mineralocorticoizi în:

— hiperaldosteronism primar

— hiperaldosteronism secundar (în ciroza hepatică, sindromul nefrotic, insuficiența cardiacă congestivă, HTA malignă)

— sindromul Cushing

— sindromul Bartter (creșterea reninei și aldosteronului, hiperplazia aparatului juxtaglomerular, absența edemelor și a hipertensiunii arteriale)

— ingestia de lcvirițe (acid glicirhizic)

— sindromul Liddle

* acidoza tubulară renală: tipul I (distală) și tipul II (proximală)

* acidoza diabetică

* diureza osmotică consecutiv glicozuriei sau administrării de manitol

* deficitul de magneziu

* alte cauze de pierdere renală de potasiu: leucemia acută, tireotoxicoza, *bypass*-ul cardiopulmonar, hipercalcemia din neoplasme, administrare prelungită și masivă de amfotericină B, carbenicilină, litiu, corticosteroizi, L-DOPA, ACTH.

■ *Mecanisme asociate:* administrare orală și i.v. de alcaline cu deplasarea potasiului în celule și creșterea excreției sale.

Tablou clinicobiologic. Manifestările clinice principale ale hipopotasemiei sînt consecința anomaliilor de polarizare ale membranelor celulare,

care se manifestă mai ales prin afectarea funcţiei ţesutului muscular şi nervos. Pot apărea astfel:

— Manifestări *cardiace*, chiar în absenţa unor cardiopatii sau tratamentului digitalic. Cele mai importante sînt alterarea conducerii şi reducerea contractilităţii miocardice. Hipokaliemia modifică electrocardiograma prin turtirea undelor T şi creşterea undelor U, ceea ce dă impresia de prelungire a intervalului Q—T. Modificările cardiace predispun la apariţia de extrasistole atriale şi ventriculare precum şi la alte tulburări de ritm. Modificările electrocardiogramei pot lipsi şi chiar cînd ele apar nu sînt patognomonice, spre deosebire de cele din hiperkaliemie.

În practică, este important faptul că hipokaliemia creşte semnificativ sensibilitatea la digitală şi predispune la apariţia rapidă a intoxicaţiei digitalice cu aritmii severe care pot pune în pericol viaţa bolnavului. Rare ori s-au observat şi necroze miocardice (Shapiro şi Taubert, 1975).

— Manifestări *neuromusculare*. Simptomele depleţiei de K^+ nu sînt de obicei evidente decît cînd deficitul depăşeşte 5 % (200 mEq/70 kg-corp) din capitalul potasic total al organismului, iar potasiul seric este sub 3 mEq/l. Pot apărea astfel manifestări de disfuncţie gastrointestinală (constipaţie sau chiar ileus), anomalii ale muşchilor striaţi de gravitate variabilă (de la slăbiciune musculară pînă la paralizie evidentă şi pericol de paralizie respiratorie cu risc vital) care apare de obicei cînd potasiul seric scade sub 2 mEq/l (Fang, 1983). Depleţia de potasiu predispune de asemenea la rabdomioliză şi mioglobinurie.

— Manifestări *endocrine*. Depleţia de potasiu modifică concentraţia anumitor hormoni: aldosteronul este scăzut (probabil ca mecanism de control fiziologic), iar nivelul seric al reninei crescut (putînd fi consecinţa unei accelerări a sintezei prostaglandinei). Cînd deficitul de potasiu este sever, are loc inhibiţia eliberării insulinei pancreatice, ceea ce explică toleranţa anormală la glucide. Aceasta poate complica tratamentul unui diabetic, iar alteori duce la un diagnostic fals de diabet zaharat.

Examenele complementare includ măsurarea constantelor echilibrului acidobazic (pH-ul plasmatic, CO_2 şi pCO_2), determinarea clorului şi potasiului în plasmă şi urină, iar uneori evaluarea stării sistemului renină-aldosteron.

Diagnostic. Istoricul este deseori important pentru evidenţierea etiologiei hipokaliemiei, deşi pot exista uneori dificultăţi cînd bolnavul neagă abuzul de laxative sau vărsăturile provocate. Pentru diagnosticul diferenţial este importantă determinarea concentraţiei urinare a potasiului:

— o concentraţie *scăzută* a K^+ urinar (sub 10 mEq/l) se constată în caz de pierderi gastrointestinale sau aport dietetic insuficient;

— o concentraţie *crescută* a K^+ urinar (peste 10 mEq/l) se constată în caz de pierderi renale sau în hipokaliemia de altă cauză, dar recent instalată (sub 3 săptămîni).

MANIFESTĂRILE RENALE

Deficitul important de K^+ poate avea drept consecinţă diverse modificări funcţionale şi morfologice ale rinichiului.

c) Nefropatia hipokaliemică

Reunite în general sub termenul de „nefropatie hipokaliemică" (sau „nefropatie prin depleție de potasiu"), determinările renale se caracterizează în mod obișnuit prin *deficitul de concentrație urinară maximă*. Deficitul de concentrație este rezultatul imposibilității de stabilire a gradientelor osmolare normale la nivelul medularei interstițiului renal. Această anomalie se traduce clinic prin apariția unei poliurii hipostenurice și a unei polidipsii secundare, care pot fi suficient de marcate pentru a produce nicturie și polakiurie. Urinile sînt alcaline, proteinuria lipsește, iar sedimentul urinar este nemodificat. Pierderea capacității de concentrație nu poate fi înlăturată prin restricție severă de apă și nici prin administrare de vasopresină exogenă. Deficitul de concentrație poate fi agravat în prezența unui exces de mineralocorticoizi (hiperaldosteronism primar, administrare de DOCA) (Bennett, 1970). La unii bolnavi s-a constatat și un deficit al capacității de diluție. Filtrația glomerulară este uneori scăzută dar numai dacă este prezentă, în același timp, și o altă afecțiune renală (Horton și Zibser, 1984). La această categorie de bolnavi, scăderea funcției renale cauzată de deficitul de potasiu poate fi corectată dacă este la timp recunoscută și tratată (Cremer și Bock, 1977).

Depleția de potasiu este însoțită de tendința la retenția sodiului alimentar și formarea de edeme. Aceasta se explică prin faptul că sodiul reținut pătrunde în parte în celulele depleționate în potasiu, iar o fracțiune importantă a sodiului rămîne în spațiul extracelular și poate duce la constituirea unor edeme evidente. Mecanismul acestei retenții de sodiu ar putea fi legat de un efect direct al depleției potasiului asupra reabsorbției tubulare a sodiului sau de un efect indirect prin intermediul alterării mecanismelor volum-receptoare. În depleția de potasiu produsă de diareea cronică sau abuzul de laxative și diuretice, retenția de sodiu poate fi cauzată de hipovolemia cronică și hiperaldosteronismul secundar (Linas și colab., 1981).

Depleția de potasiu are mai multe efecte care ar putea influența și echilibrul acidobazic. Astfel, deficitul de potasiu este în parte înlocuit de o deplasare a ionilor de H^+ în spațiul extracelular, ceea ce poate produce o alcalinizare extracelulară. De asemenea, depleția de potasiu favorizează reabsorbția renală a bicarbonatului și mărește amoniogeneza renală. Alcaloza însă nu pare să fie legată de depleția de potasiu *per se*. Alcaloza metabolică ce apare frecvent la bolnavii cu depleție de potasiu (de exemplu prin pierderi de suc gastric sau administrare de diuretice) poate fi ușor corectată fără a corecta deficitul de potasiu (Kassirer și Schwartz, 1966). Numai cînd deficitul este extrem de sever, iar K^+ seric scade sub 2 mEq/l pare să joace un rol important în modificarea reglării renale a echilibrului acidobazic.

Morfopatologie. Depleția potasică are drept consecință diverse modificări morfologice renale care merg de la aspecte de degenerare nespecifică a citoplasmei celulelor epiteliale renale pînă la o modificare vacuolară foarte sugestivă, fără a fi însă patognomonică. Modificări de tip similar au fost observate și după administrarea de diuretice osmotice (Cotran, 1981). Vacuolizarea celulelor epiteliale renale afectează mai ales epiteliul

Scanned with OKEN Scanner

tubului colector, dar pot apărea şi în tubul contort proximal şi în segmentul distal (fig.1. 11, A, B).

Această leziune constă în vacuolizarea hidropică a epiteliului tubilor proximali şi distali (tumefacţie spumoasă). Vacuolele sînt mari, optic goale, ocupînd o mare parte din citoplasmă. Coloraţiile pentru glicogen, proteine şi lipide sînt negative. Vacuolizarea poate să fie asociată cu alte leziuni mai puţin semnificative ale epiteliului, ca intumescenţa clară sau tulbure.

Modificările ultrastructurale semnalate prima dată de Brava (1963) apar ca vacuolizări ale compartimentelor spaţiului bazal, care dau impresia unor spaţii extracelulare dilatate, separate de membrana celulară adiacentă, sau a unor expansiuni ale volumului de lichid extracelular. În hipokaliemia prelungită cronică, o leziune constant întîlnită este fibroza difuză interstiţială. Structurile glomerulare şi vasele intrarenale nu sînt interesate. Vacuolele reprezintă spaţii intercelulare dilatate sau dilatarea cisternelor reticulului endoplasmic şi a invaginaţiilor de la baza celulelor (Schwartz şi Relman, 1976; Cremer şi Bock, 1977).

Reversibilitatea leziunilor renale în nefropatia kaliopenică, demonstrată prin biopsii iterate, are loc spontan sau după corectarea deficitului de potasiu. Timpul de rezoluţie a leziunilor este direct legat de durata hipokaliemiei şi de severitatea modificărilor structurale. În hipokaliemia de scurtă durată, aspectul de vacuolizare poate să dispară în cîteva zile, iar în hipokaliemia cronică reversibilitatea este totală şi completă după aproximativ 2—3 luni. Nu există date care să arate că modificările morfologice renale produse de depleţia de potasiu ar putea duce la alterare renală permanentă.

Anomaliile morfologice nu sînt corelate str îns cu modificările funcţionale renale. Nu este cunoscută nici intensitatea şi nici durata depleţiei de potasiu necesare pentru dezvoltarea alteraţiilor histologice menţionate (Sarkar şi Levine, 1975).

Evoluţia. Este cunoscut că după refacerea capitalului potasic, se poate produce o regresiune completă a leziunilor chiar în cazurile grave. Nu există date sigure că depleţia cronică de K^+ poate duce la instalarea unei nefrite interstiţiale cronice şi nici dacă hipokaliemia măreşte susceptibilitatea rinichiului faţă de infecţii (Cotran, 1981).

Tratamentul de bază al nefropatiei hipokaliemice constă în refacerea deficitului potasic, corectarea alcalozei şi înlăturarea factorilor etiologici ai hipopotasemiei (suprimarea diureticelor, laxativelor, corticoterapiei ş.a.).

Refacerea deficitului potasic trebuie efectuată cu atenţie deosebită. Cantitatea necesară pentru terapia de substituţie nu poate fi stabilită dinainte, deoarece pierderile de K^+ nu pot fi corect stabilite prin tehnicile de laborator curente. În prezent, indicatorul cel mai sigur rămîne nivelul de K^+ seric şi în general se recomandă administrarea de K^+ pînă la restabilirea potasemiei normale. O indicaţie mai bună ar putea fi oferită de determinarea conţinutului în potasiu al leucocitelor, dar această tehnică nu este aplicabilă în practica clinică (Patrick, 1977).

Este mai prudent ca refacerea deficitului potasic să se facă mai lent, pentru a preveni riscul atingerii unor concentrații prea ridicate de K^+ seric care, chiar tranzitorii, pot fi cardiotoxice. Dacă starea clinică este mai severă (slăbiciune musculară profundă sau intoxicație digitalică), o refacere mai rapidă a K^+ va fi făcută paralel cu determinarea frecventă a K^+ seric și monitorizarea electrocardiografică pentru depistarea precoce a semnelor de hiperkaliemie.

Ori de cîte ori este posibil, tratamentul deficitului de K^+ se va face prin suplimentare *pe cale orală* de K^+, deoarece absorbția treptată diminuează riscurile unei hiperkaliemii tranzitorii. Riscul de hiperkaliemie este cea mai importantă complicație și trebuie avut în vedere la bolnavii cu deficit al funcției renale, diabetici, vîrstnici și la pacienții sub tratament cu diuretice care economisesc potasiul. Deoarece există un deficit concomitent de clor care limitează capacitatea rinichiului de a reține K^+ administrat, este indicat ca refacerea deficitului să se facă cu clorură de potasiu. Soluțiile de KCl au însă gust neplăcut și produc frecvent jenă epigastrică sau chiar ulcer gastric. Tabletele enterice de KCl produc ulcerații la nivelul intestinului subțire datorită concentrației locale mari realizate prin dizolvarea tabletelor la nivel intestinal, fiind mai bine tolerate preparatele sub formă de *wax matrix*. Dacă se poate asigura o ingestie adecvată de clor sub altă formă, o variantă terapeutică este reprezentată de administrarea de preparate orale de potasiu conținînd anioni organici (gluconat, acetat, citrat, bicarbonat), mai ales dacă hipopotasemia se însoțește de acidoză metabolică. Dacă însă hipokaliemia este asociată cu alcaloză, este necesară administrarea de KCl.

Dacă administrarea orală nu este posibilă sau dacă este necesară o refacere mai rapidă a deficitului de K^+, KCl se va administra *pe cale i.v.* însă cu extremă prudență și ținînd seama și de riscul flebitei la locul de administrare al perfuziei i.v. Nu se va depăși doza de 20 mEq de K^+ pe oră sau 100–150 mEq/zi decît în cazuri excepționale, cînd deficitul este extrem sau se produc pierderi în continuare. Riscul unui supradozaj poate fi redus dacă se limitează concentrația de K^+ în lichidele administrate la 30–40 mEq/l (Gabow și Peterson, 1982).

Dacă pierderile de K^+ se produc în continuare, așa cum este cazul acidozei tubulare renale, sindromului Cushing sau sindromului Bartter, suplimentarea K^+ se va asigura pe timp nedeterminat, adaptarea dozelor făcîndu-se de la caz la caz, în raport cu rata pierderilor de K^+.

Depleția de K^+ este rareori semnificativă în cadrul utilizării prelungite a diureticelor tiazidice sau de ansă dacă compoziția electrolitică a dietei este normală și nu intervin alți factori kaliuretici.

În practică nu se va aplica de rutină suplimentarea de K^+ la cei care primesc diuretice cronic. Sărurile de K^+ sînt recomandate numai la pacienții care prezintă riscuri deosebite de a dezvolta un deficit potasic : edeme importante, hiperaldosteronism primar, hipopotasemie semnificativă (sub 3 mEq/l), terapie digitalică și tendința de a dezvolta comă hepatică (Kassirer și Harrington, 1977).

În tratamentul depleției de K^+ la bolnavii cu acidocetoză diabetică, se recomandă administrarea de fosfat de K^+ în locul clorurii de K^+, deoarece există concomitent o pierdere de fosfați.

În caz de hiperaldosteronism primar, corectarea deficitului de potasiu necesită, pe lîngă suplimentarea de K^+, şi aplicarea unei restricţii de sodiu. La aceşti bolnavi hipopotasemia poate fi corectată şi prin administrarea unui antialdosteronic (Spironolactonă, Triamteren).

d) Hiperkaliemia

Rinichiul este mai puţin afectat în hiperkaliemie decît în stările de hipokaliemie.

Etiologia poate fi legată de redistribuţia potasiului din compartimentele celulare (acidoză, supradozaj digitalic, administrarea de glucoză hipertonică), deficitul excreţiei renale (insuficienţa renală cronică, insuficienţa renală acută oligurică, administrarea de diuretice antialdosteronice, defecte tubulare ale eliminării potasiului) şi afecţiuni suprarenale (boala Addison, hipo- aldosteronismul).

Tabloul clinic este caracterizat, în primul rînd, prin tulburări ale conducerii cardiace (scurtarea intervalului QT, unde T înalte şi simetrice, scurtarea duratei de repolarizare) şi musculare (slăbiciune, parestezii) şi prin acidoză metabolică.

MANIFESTĂRILE RENALE

Sînt reduse : se poate produce retenţie de sodiu prin stimularea secreţiei aldosteronului şi a activităţii Na^+-K^+-ATP-azei la nivelul tubului contort distal (Horton şi Zibser, 1984).

Tratamentul constă în regim alimentar adecvat, diuretice şi administrarea de glucoză i.v., insulină, rezine schimbătoare de cationi şi hemodializă în situaţii de hiperkaliemie severă.

Bibliografie

ARRIEF A. I., LLACH F., MASSRY S. G., *Neurological manifestations and morbidity of hyponatriemia: correlation with brain water and electrolytes*, Medicine, 1976, *55*, 121.

BARAN N., HUTCHINSON T. A., *The outcome of hypernatriemia in a general hospital population*, Clin. Nephrol., 1984, *22*, 72.

BECHER H., SARRE H., *Sekundäre Nierenfunktionstörungen*, în : *Nierenkrankheiten*, Sarre H. (ed.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1976, p. 512.

BENNETT C., *Urine concentration and dilution in hypokalemic and hyperkalemic dogs*, J. Clin. Invest., 1970, *49*, 1447.

COHEN J. J., GENNARI F. G., HARRINGTON J. T., *Disorders of potassium balance*, în: *The Kidney*, 2nd ed. (Brenner B.M., Rector F. C., eds.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1981, p. 908.

COTRAN R. S., *Tubulo-interstitial diseases*, în : *The Kidney*, 2nd ed., (Brenner B. M., Rector F. C., eds), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1981, p. 1633.

CREMER W., BOCK K. D., *Symptoms and course of chronic hypokalemic nephropathy in man*, Clin. Nephrol., 1977, *7*, 112.

CRONIN R. E., KNOCHEL J. P., *The consequences of potassium deficiency*, Contemp. Issues Nephrol., 1978, *2*, 205.

CROSNIER J., LESKI M., *L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle*, Rev. Prat., 1966, *19*, 1645.

FANG L. S. T., *Manual of Clinical Nephrology*, McGraw Hill, New York, 1983, p. 4.

GABOW P. A., PETERSON L. M., *Disorders of Potassium Metabolism*, in : *Renal and Electrolyte Disorders*, 2nd ed. (Schrier R. W., ed.), Little Brown, Boston, 1982.
HORTON R., ZIBSER R. D., *Hypokalemia and hyperkalemia*, in : *Textbook of Nephrology*, vol. 1, (Massry S. G., Glassock R. J., eds), Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 340.
KASSIRER J.P., HARRINGTON J. T., *Diuretics and potassium metabolism : a reassessment of the need, effectiveness and safety of potassium therapy*, Kidney Int., 1977, *11*, 505.
KERR D. N. S., *Acute renal failure*, in : *Renal Disease*, 4th ed. (Black D., Jones N. F., eds), Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1979, p. 437.
KLINGER A. S., HAYSLETT J. P., *Disorders of potassium balance*, Contemp. Issues Nephrol., 1978, *2*, 168.
LINAS S. L., DICHMANN D., ARNOLD P., *Mechanism of hyperreninemia in the potassium depleted rat*, J. Clin. Invest., 1981, *68*, 347.
MĂNESCU N., GOLEA O., *Insuficienţa renală acută*, in : *Bolile rinichilor* (sub red. C. Zosin), Lito IMF, Timişoara, 1983, p. 1.
MOSES A. M., MILLER M., *Drug-induced dilutional hyponatriemia*, New Engl. J. Med., 1974, *291*, 1234.
PATRICK J., *Assessment of body potasses stores*, Kidney Int., 1977, *11*, 476.
RUDDY M. C., STENZEL K. H., *Disorders of water, sodium and potassium metabolism*, in : *Manual of Clinical Nephrology* (Cheig J. S., Stenzel K. H., Rubin A. L., eds), Martinus Nijhoff Publ., Haga, 1981, p. 30.
SARKAR K., LEVINE D. Z., *A correlated study of kidney function and ultrastructure in potassium-depleted rats*, Nephron, 1975, *14*, 347.
SCHRIER, R. W., *The patient with hyponatriemia or hypernatriemia* in : *Manual of Nephrology Diagnosis and Therapy* (Schrier R. W., ed.), Little Brown Co., Boston, 1981, p. 15.
SCHWARTZ W. B., RELMAN A. S., *Effects of electrolyte disorders on renal structure and function*, New Engl. J. Med., 1976, *276*, 383.
SHAPIRO W., TAUBERT K., *Hypokalemia and digoxin-induced arrhythmias*, Lancet, 1975, *2*, 604.
SWARTZ M. A., MOORE M. E., *Fluid and electrolyte disorders*, in : *Medical Emergency Manual*, 3rd ed., Williams and Wilkins, Baltimore 1983, p. 154.
ZOSIN C., MĂNESCU N., SABO I., POP S., SCHWARZKOPF A., MUNTEANU M., *Nefropatia kaliopenică*, Med. int., 1965 , *17*, 609.
* * Seminar : *Diuretica-Therapie*, Münch. med. Wschr., 1984, *126*, 123.

F. RINICHIUL ÎN AMILOIDOZĂ

Amiloidoza renală reprezintă una din localizările viscerale cele mai frecvente şi grave ale bolii amiloide. Aceasta este o boală sistemică frecventă, caracterizată prin acumularea tisulară progresivă a unei substanţe proteice anormale (amiloid) cu structură fibrilară şi afinităţi tinctoriale particulare. Substanţa amiloidă se depune extracelular, în matricea ţesutului conjunctiv, fără să producă reacţii tisulare, dar are drept consecinţă tulburări funcţionale, în urma compresiunii exercitate de depozitele amiloide sau prin tulburarea schimburilor metabolice locale. În raport cu sediul şi intensitatea depozitelor, apar diverse manifestări clinice, cele mai frecvente fiind determinate de nefropatia, neuropatia, cardiopatia şi hepatopatia amiloidă.

Boala a fost recunoscută pentru prima dată în 1842 de Rokitansky, care a descris amiloidul drept un material omogen şi amorf de tip hialin. mele bolii a fost introdus de Virchow (1855), iar identificarea sa cu roşu de Congo aparţine lui Bennhold (1922). Structura fibrilară a amiloidului

a fost sugerată de Rhomanyi şi alţii, iar fibrilele au fost descrise de Spiro (1960), semnificaţia lor fiind evaluată de Cohen şi Wegelius (1980).

Amiloidoza poate apărea în absenţa oricărei leziuni subiacente (amiloidoză primară) sau se constată în asociere cu diverse stări patologice (amiloidoză secundară), cel mai deseori cu afecţiuni inflamatorii, neoplazice sau ereditare.

Localizarea renală a bolii reprezintă una dintre nefropatiile glomerulare frecvent întîlnite în practică. Exceptînd glomerulopatiile primitive, nefropatia amiloidă ocupă ca incidenţă locul al treilea între nefropatiile secundare, după nefropatia diabetică şi cea lupică (Lagrue şi Bariéty, 1972; Romoşan şi colab., 1981, 1984). Afectarea renală se constată în peste 75 % din cazurile de amiloidoză, atît primară cît şi secundară (Kyle şi Bayrd, 1975). Amiloidoza renală poate fi întîlnită în cadrul unor manifestări viscerale multiple, interesînd cordul, tractul gastrointestinal, splina, ficatul, limba, tunelul carpian, creierul, pielea ş.a.), dar este posibil să apară şi ca o nefropatie amiloidă izolată.

Este de menţionat, din punct de vedere epidemiologic, că există o formă eredofamilială de amiloidoză, febra mediteraneană familială, care survine la anumite grupări etnice (evrei, armeni, turci, arabi).

Amiloidoza renală afectează ambele sexe, dar predomină la bărbaţi şi se întîlneşte mai ales după vîrsta de 40 ani.

Etiologia bolii amiloide este necunoscută, dar pot fi deosebite mai multe forme etiologice (tabelul 1.4) : primitivă; secundară unor boli cronice inflamatorii sau neoplazice şi respectiv eredofamilială.

• Amiloidoza *primitivă* apare rareori înaintea vîrstei de 50 de ani, fiind deosebit de frecvent asociată procesului de îmbătrînire (amiloidoză senilă). Dintre afectările viscerale, amiloidoza senilă afectează în special rinichiul, cordul, creierul şi pancreasul, producînd manifestări clinice atipice de insuficienţă renală, insuficienţă cardiacă, demenţă senilă şi diabet zaharat grav (Kyle şi colab., 1982; Kingswood şi colab., 1984).

• Amiloidoza *secundară*. Dintre bolile inflamatorii cronice menţionate (tabelul 1.4), tuberculoza este în scădere, deşi rămîne încă o cauză importantă de amiloidoză renală secundară (mai ales localizările tbc osoasă şi pulmonară).

Între celelalte cauze, este de subliniat asocierea frecventă a amiloidozei renale secundare cu osteomielita, supuraţiile bronhopulmonare, sifilisul, poliartrita reumatoidă (mai ales în formele prelungite), spondilartrita anchilopoietică (Westermark şi colab., 1979), rectocolita ulcerohemoragică.

Amiloidoza renală este relativ frecvent asociată cu unele boli maligne, mai ales cu mielomul multiplu (în 6—15 % din cazuri), boala Hodgkin şi alte limfoame, precum şi cu diverse cancere viscerale.

• Amiloidoza *eredofamilială*. Dintre multiplele forme ale amiloidozei eredofamiliale, nefropatia amiloidă se întîlneşte frecvent în febra mediteraneană familială, în care reprezintă peste 50 % din cauzele de deces.

Patogeneza amiloidozei nu este cunoscută, dar pe baza datelor acumulate în ultimul timp se poate considera că mecanismul principal,

Tabelul 1.4
Etiologia amiloidozei

● *Amiloidoza primitivă*
● *Amiloidoza secundară* (asociată cu :)

a) *Boli inflamatorii cronice* :

— tuberculoza (în primul rînd osoasă)	— enterita regională
— lepra	— ileita terminală
— sifilisul	— rectocolita ulcerohemoragică
— osteomielita	— colecistita cronică
— bronșiectazia	— sinuzita cronică
— pielonefrita cronică (mai ales cea litiazică)	— otite cronice
	— sarcoidoza
— sindromul Reiter	— schistosomiaza
— boala Whipple	

b) *Colagenoze* :

— poliartrita reumatoidă	— polimiozita
— spondilartrita anchilopoietică	— lupusul eritematos diseminat
— dermatomiozita	— sindromul Sjögren
— sclerodermia	— sindromul Behčet

c) *Boli neoplazice și hemopatii maligne* :

— carcinomul renal	— mielomul multiplu
— hipernefromul	— macroglobulinemia Waldenström
— cancerul tiroidian	— leucemii limfoide cronice
— boala Hodgkin	— agamaglobulinemia

d) *Dermatoze* :

— hidrosadenita supurativă	— artrita psoriazică
— ulcerul venos de gambă	— epidermoliza buloasă distrofică

e) *Paraplegie* (cu tulburări vezicale și infecții urinare)

f) *Diabetul zaharat*

● *Amiloidoza eredofamilială*

— febra mediteraneană familială (boala periodică tip I și II)
— amiloidoza portugheză familială cu polinevrită
— amiloidoza hepatică cu surditate și dureri articulare
— cardiopatia familială amiloidă
— neuropatia familială amiloidă
— nefropatia amiloidă Ostertag cu insuficiență renală progresivă
— amiloidoza ereditară cutanată
— amiloidoza ereditară cu carcinom tiroidian
— distrofia „în grilaj” a corneii
— boala Muckle-Wells
— amiloidoza perireticulară familială Bergman

atît în amiloidoza secundară cît și în cea eredofamilială, este reprezentat de o deviere biochimică a căilor metabolice. Substanța amiloidă apare în urma unui dezechilibru metabolic prin hiperproducția sau prin diminuarea procesului de degradare proteică, precum și prin alterarea matricei țesutului conjunctiv.

Caracterele biochimice ale amiloidului. Substanța amiloidă este formată din mai multe fracțiuni : o glicoproteină cu structură fibrilară, constituită în cea mai mare parte din fragmente polipeptidice, și o componentă mucopolizaharidică accesorie, depusă secundar.

Componentele proteice principale permit diferenţierea a două tipuri de proteine amiloide:

— o proteină amiloidă înrudită cu lanţurile uşoare de imunoglobuline (proteina L) şi avînd o anumită specificitate imunologică şi

— o proteină fibrilară nelegată imunochimic de lanţurile polipeptidice de imunoglobuline (proteina A sau amiloidul de origine necunoscută). Fibrila amiloidă legată imunologic de proteina L (fibrila AL) se găseşte în amiloidoza primară şi în cea asociată cu mielomul multiplu, iar fibrila legată de proteina A (fibrila AA) se găseşte în amiloidoza secundară asociată cu infecţii, neoplazii şi stări inflamatorii cronice. În afară de proteinele amiloide AA şi AL sînt descrise în prezent proteinele amiloide ASCA, A_{ALB} şi P sau AP (Cohen, 1984).

Se consideră că în patogeneza amiloidozei renale intervin şi factori imunologici. Stimularea prelungită a sistemului reticuloendotelial ar putea duce la degradarea procesului normal de producere a imunoglobulinelor şi formarea de glicoproteine cu structură fibrilară, probabil printr-o combinare dintre anticorpii circulanţi şi glicoproteina antigenică. În amiloidozele ereditare ar putea interveni şi un defect cromozomial în gena producătoare de lanţuri uşoare, ducînd la apariţia de lanţuri anormale şi proteine insolubile. Mecanismele imunologice ar explica condiţiile de apariţie ale bolii, rolul stimulării antigenice prelungite, agravarea amiloidozei prin corticosteroizi şi frecvenţa crescută a amiloidozei în mielomul multiplu.

Tablou clinic. Deşi diagnosticul specific al amiloidozei se stabileşte pe baza examenului histopatologic cu coloraţii adecvate, manifestările clinice permit deseori stabilirea unui diagnostic de probabilitate. Acesta este posibil la pacienţi care prezintă una din bolile amiloidogenetice (tabelul 1.4) şi mai ales tuberculoză, artrită reumatoidă, osteomielită sau mielom multiplu.

Manifestările clinice sînt variate şi depind de organele predominant afectate:

* forma *hepatică* este comună. Se traduce în mod obişnuit prin hepatomegalie, în timp ce anomaliile funcţionale sînt reduse şi survin tardiv. Hipertensiunea portală este rară, ca şi colestaza hepatică;

* forma *splenică* evoluează cu splenomegalie uneori importantă, dar fără anemie şi leucopenie;

* forma *cardiacă* se manifestă prin cardiomegalie, aritmii şi insuficienţă cardiacă congestivă. Pot fi afectate endocardul, valvulele şi pericardul;

* forma *tegumentară* este mai frecventă în amiloidoza primară: papule ceroase, zone purpurice, noduli şi tumefacţii uneori pruriginoase;

* semnele *gastrointestinale* sînt foarte frecvente şi apar la orice nivel, manifestîndu-se prin: obstrucţie, ulceraţie, malabsorbţie, diaree, pierdere de proteine. Infiltraţia limbii, cu macroglosie, este frecventă în amiliodoza primară şi în mielomul multiplu;

* semnele *neurologice*: neuropatie periferică, hipotensiune posturală, pupila ADIE, disfonie şi tulburări sfincteriene, pseudomiopatie;

* semnele *endocrine* : manifestări tiroidiene sau suprarenaliene;

* *căile respiratorii* pot fi de asemenea afectate: sinusurile nazale, laringele, traheea, bronhiile, septurile alveolare. Simptomele pulmonare apar în aproximativ 30% din cazuri, mai ales în amiloidoza secundară (Cohen, 1984).

MANIFESTARILE RENALE

În amiloidoză, acestea nu au caractere particulare, indiferent de etiologie sau de tipul bolii amiloide. Afectarea renală este însă importantă, ea survenind precoce în cursul bolii şi reprezentînd cauză de moarte in orice tip de amiloidoză.

Nefropatia amiloidă

Morfopatologie. Modificările anatomopatologice renale ale amiloidozei sînt similare în formele primară şi secundară.

Macroscopic, rinichii sînt de obicei măriţi de volum, palizi şi de o consistenţă crescută. În formele avansate, rinichii apar micşoraţi de volum, cu o suprafaţă fin granulară.

În microscopia optică, pe coloraţiile uzuale, amiloidul apare ca un material hialin, care se deosebeşte de alte substanţe hialine prin anumite afinităţi tinctoriale, prin localizare şi prin natura condiţiilor de apariţie. Amiloidul se colorează PAS-pozitiv, este metacromatic, iar prin violet de metil sau violet de genţiana se colorează în roşu închis. Are o birefringenţă verde în microscopia polarizată şi este fluorescent cînd secţiunile sînt tratate cu tioflavin T.

Cele mai precoce leziuni se observă ca fine depozite de amiloid în capilarele glomerulare şi arteriole. Depunerile de amiloid afectează aproape întreaga populaţie glomerulară şi variază în intensitate de la un glomerul la altul. Primele depuneri de amiloid apar în mezangiu de unde se extind de-a lungul membranelor bazale subendotelial şi subepitelial (fig. 1.12). Amiloidul apare prin coloraţia hematoxilină-eozină ca o substanţă omogenă, eozinofilă, care poate fi uşor confundată cu depozitele din nefropatia glomerulară extramembranoasă sau cu cele din glomeruloscleroza diabetică. În unele cazuri, acumularea mezangială de amiloid poate lua aspecte pseudonodulare, care se pot confunda cu leziunile nodulare din glomeruloscleroza diabetică (fig. 1.13). Capilarele glomerulare de la periferia ghemului glomerular apar ectaziate cu aspect pseudoanevrismal şi cu îngroşări neregulate ale membranei bazale (fig. 1.14). Cu timpul, membrana bazală tinde să dispară în masa de amiloid. Spaţiul Bowman poate fi complet obliterat. Progresiv, întreg ghemul capilar glomerular este transformat într-o masă eozinofilă acelulară, în care amiloidul tinde să-şi piardă caracterele tinctoriale faţă de coloranţii specifici. Ocazional se găsesc semilune epiteliale cu un caracter segmentar sau material colagen aderent de foiţa parietală a capsulei glomerulare. Arterele şi arteriolele prezintă acumulări intense de amiloid în grosimea intimei şi mediei, cu formarea unui inel omogen în jurul lumenului arterial. Acumulări marcate sînt frecvent

prezente şi în structura aparatului juxtaglomerular. Membranele bazale tubulare sînt sediul depunerilor de amiloid îndeosebi la nivelul tubilor colectori şi al ansei Henle. În stadiile avansate, tubii proximali prezintă diferite grade de atrofie cu picături lipidice în citoplasma nefrocitelor şi frecvenţi cilindri eozinofili endotubulari. În interstiţiu se dezvoltă o fibroză difuză cu infiltrat variabil limfoplasmocitar.

În imunofluorescenţă s-au pus frecvent în evidenţă, la nivelul depozitelor periferice de amiloid şi în mezangiu, imunoglobuline şi C_3, dar aspectele din imunofluorescenţă nu au valoare diagnostică.

În microscopia electronică, depozitele de amiloid apar cu o structură distinct fibrilară, element cu valoare diagnostică pentru confirmarea prezenţei amiloidului. Fibrilele apar în strîns contact cu membrana bazală capilară şi sînt localizate subendotelial şi mezangial. Sînt considerate patognomonice fibrilele fine, care măsoară 80—100 Å şi sînt dispuse neregulat sau în fascicule. Ele pot fi deosebite de fibrilele de colagen, datorită lipsei lor de periodicitate. Localizarea cea mai precoce şi cea mai comună a fibrilelor de amiloid este la nivelul mezangiului. Membrana bazală capilară rămîne nemodificată o lungă perioadă de timp. Membrana bazală a capsulei Bowman este adesea îngroşată şi fragmentată (Katafuki şi colab., 1984).

În amiloidoza renală asociată cu mielomul multiplu, modificările renale caracteristice din mielom (cilindri cu structură lamelară şi reacţii sinciţiale ale epiteliului tubular) apar intricate cu depunerile de amiloid.

Diagnosticul diferenţial al amiloidozei renale trebuie făcut cu leziunile nodulare din glomeruloscleroza diabetică şi cu leziunile nodulare din glomerulonefrita membranoproliferativă precum şi cu leziunile de arteriohialinoză din hipertensiunea renovasculară.

Regresiunea parţială, spontană sau terapeutică, a depozitelor de amiloid a fost demonstrată atît experimental cît şi la om. Totuşi biopsiile reiterate au indicat numai o regresiune parţială, cu persistenţa unor depozite de amiloid chiar în cazurile cu scădere a proteinuriei şi dispariţia manifestărilor clinice.

Fibrele de amiloid au fost observate şi în jurul membranei bazale tubulare şi în pereţii vaselor interstiţiale.

Tablou clinicobiologic. Debutul bolii este greu de precizat. Simptomele clinice pot fi variate ca intensitate, chiar în cazul unor depuneri masive de amiloid la nivelul rinichiului. Poate atrage atenţia asupra amiloidozei prezenţa unei proteinurii izolate, a edemelor sau a sindromului nefrotic. Tensiunea arterială este de regulă în limite normale sau chiar scăzută (uneori prin insuficienţă suprarenală). Hipertensiunea este mai rară decît în alte nefropatii glomerulare, în medie la 20—50 % din cazuri, dar studii recente arată o frecvenţă mai mare, mai ales în stadiul uremic (Cameron, 1980; Cohen, 1984).

Semnul cel mai precoce şi cel mai frecvent întîlnit este *proteinuria*. Aceasta are intensitate variabilă, iniţial discretă şi intermitentă, dar ulterior devine permanentă, în cantitate de 1—3 g/24 ore, putînd însă ajunge şi la 20—30 g/zi, ceea ce duce la instalarea unui sindrom nefrotic. Este de menţionat că nu există întotdeauna o corelaţie strictă între intensitatea

proteinuriei și severitatea leziunilor anatomopatologice. Proteinuria este în general neselectivă și conține o proporție mai crescută de globuline, corespunzînd concentrațiilor serice mai mari de alfa-2- și betaglobuline; există însă și cazuri cu proteinurie selectivă sau fără proteinurie decelabilă prin metode uzuale. În astfel de cazuri concentrarea urinii și electroforeza urinară pot uneori evidenția prezența de paraproteine (lanțuri ușoare monoclonale de tip K sau λ ori proteina Bence-Jones) (Thoenes și Schneider, 1980).

Volumul diurezei poate fi normal sau crescut.

Sedimentul urinar este de obicei necaracteristic, chiar în stadiile avansate de boală. Hematuria apare doar în mod excepțional (5%). Uneori poate fi prezentă leucociturie cu uroculturi sterile.

Examenul sanguin nu arată modificări caracteristice, cu valoare diagnostică. Există în mod obișnuit o creștere a VSH și a fibrinogenului. Protidele totale sînt scăzute, cu hipoalbuminemie și hiperalfa-2-globulinemie și de obicei cu o creștere a gamaglobulinelor. În cazurile cu sindrom nefrotic, gamaglobulinele pot fi relativ scăzute, iar colesterolul și lipidele serice doar moderat crescute. Există cazuri cu poliurie care se însoțesc uneori de tulburări hidroelectrolitice și acidoză. Există de regulă o plasmocitoză medulară moderată (Cohen și colab., 1978).

Funcția renală poate fi normală sau scăzută în raport cu stadiul evolutiv.

Examenul radiologic arată în stadiile precoce umbre renale normale sau mărite, iar investigațiile angiografice și venografice evidențiază numeroase anomalii: artera renală normală sau ușor îngustată; arterele interlobare sinuoase și neregulate; arterele interlobulare neevidențiabile; semne de tromboză venoasă afectînd venele segmentare sau interlobulare.

Formele anatomoclinice ale amiloidozei renale au în vedere localizarea predominant glomerulară și respectiv peritubulară și interstițială a amiloidului.

• *Nefropatia amiloidă glomerulară.* Datele actuale arată că există o oarecare corelație între modificările anatomoclinice glomerulare, tabloul clinicobiologic și evoluția amiloidozei renale. Astfel, evoluția amiloidozei renale are loc în patru stadii, fiecare cu caracteristici bine individualizate (Missmahl, 1969; Dikman și colab., 1981; Nakamoto și colab., 1984): asimptomatic (preclinic), proteinuric, nefrotic și uremic.

* Stadiul *asimptomatic* (*preclinic*) se caracterizează prin absența proteinuriei sau a altor semne clinicobiologice de afectare renală, în timp ce histopatologic se poate evidenția prezența substanței amiloide sub forma unor depozite mezangiale incipiente care pot fi constatate și în arteriolele glomerulare.

* Stadiul *proteinuric* este caracterizat prin prezența proteinuriei care se poate menține chiar ani de zile, de obicei neselectivă, de intensitate variabilă, în timp ce anatomopatologic apar noduli amiloizi în contact cu membrana bazală glomerulară. În acest stadiu funcția renală este de obicei păstrată, iar sedimentul urinar este sărac.

* Stadiul *nefrotic* prezintă o proteinurie importantă și progresiv se instalează toate semnele clinicobiologice ale unui sindrom nefrotic care apare în 60–80% din cazuri (Cohen, 1977; Cameron, 1980; Romoșan

şi colab., 1981 ; Cohen, 1984) sau chiar mai mult (von Gise şi colab., 1981). Sindromul nefrotic poate fi foarte sever, deoarece la hipoprotidemia marcată contribuie nu numai proteinuria, ci şi scăderea sintezei proteice în urma amiloidozei hepatice şi a tulburării absorbţiei de aminoacizi la nivelul intestinului subţire, infiltrat cu depozite de amiloid. Funcţia renală poate prezenta un grad variat de alterare. Radiologic, rinichii sînt crescuţi de volum. Histopatologic, depunerea de amiloid prezintă aspectul de mase nodulare mari cu îngroşarea importantă a membranelor bazale glomerulare (Ogg şi colab., 1981 ; von Gise şi colab., 1981 ; Kyle şi colab., 1982).

* Stadiul *uremic* se caracterizează prin prăbuşirea funcţiei renale, instalarea retenţiei azotate şi a tabloului obişnuit al insuficienţei renale cronice. În general evoluţia spre agravare se face rapid şi bolnavii ajung în scurt timp la insuficienţă renală terminală. În acest stadiu, la unele cazuri, proteinuria diminuează net şi edemele regresează, dar alteori persistă întreg tabloul de sindrom nefrotic cu proteinurie şi edeme refractare, chiar în cazurile avansate. În stadiul uremic, depunerile amiloide infiltrează întregul ghem capilar, din toţi glomerulii, şi ele se pot evidenţia şi la nivelul membranelor bazale tubulare, în interstiţiu, precum şi în vase (von Gise şi colab., 1981 ; Falck şi colab., 1983).

• *Nefropatia amiloidă tubulară.* Această formă anatomoclinică se caracterizează histologic prin importanţa depozitelor peritubulare şi interstiţiale de amiloid, iar din punct de vedere clinic se traduce prin tulburări hidroelectrolitice severe, în timp ce funcţia renală este relativ păstrată.

Alteori afectarea tubulară se însoţeşte de o acidoză tubulară renală, frecvent asociată stadiului de insuficienţă renală. La aceşti pacienţi se găseşte un deficit important al reabsorbţiei tubulare a bicarbonatului, asociat uneori cu glicozurie renală şi aminoacidurie.

S-au comunicat şi cazuri de amiloidoză renală cu poliurie şi polidipsie, datorate unui diabet insipid nefrogenic.

Diagnosticul pozitiv al nefropatiei amiloide se stabileşte pe baza antecedentelor, care evidenţiază fie boli amiloidogenetice, fie existenţa unor factori eredofamiliali şi datelor clinicobiologice, care arată prezenţa unei proteinurii neexplicate printr-o altă nefropatie, sau a unui sindrom nefrotic cu tensiune arterială normală şi hematurie discretă sau absentă, cu sau fără insuficienţă renală. La bolnavii cu sindrom nefrotic, chiar cu insuficienţă renală avansată, examenul radiologic poate atrage atenţia asupra amiloidozei, evidenţiind volumul mai mare al rinichilor. Creşterea de volum a rinichilor nu mai reprezintă însă un semn în stadiile avansate, cînd mărirea renală diminuează în mod treptat. În plus, asocierea semnelor de nefropatie cu unele manifestări extrarenale sugestive poate sprijini diagnosticul de amiloidoză. Se pot astfel întîlni : hepatomegalie, splenomegalie, cardiomiopatie cu insuficienţă cardiacă sau pericardită, neuropatie periferică de tip polinevritic şi, mai rar, malabsorbţie intestinală, macroglosie, tulburări vizuale prin anomalii corneene sau vitroase, guşă şi purpură vasculară. Testele diagnostice biologice utilizate în trecut, cum ar fi proba cu roşu de Congo, au fost abandonate, deoarece nu dau rezultate satisfăcătoare. Diagnosticul de certitudine este stabilit însă pe baza biopsiei renale, cu studiul preparatelor colorate cu roşu de Congo în microscopia

optică. Nefropatia amiloidă este una din puținele afecțiuni renale în care tabloul anatomopatologic este patognomonic. Datele de microscopie electronică au de asemenea valoare în stabilirea diagnosticului amiloidozei.

Deoarece afectarea renală apare în mod obișnuit în cadrul unei amiloidoze sistemice, constatarea prezenței amiloidului cu altă localizare poate preciza natura unei afectări renale neclare. În acest scop, se poate efectua biopsia rectală însă cu rezultate mai puțin sigure decît puncția bioptică renală (84% rezultate pozitive în biopsia rectală, față de 95% în biopsia renală ; Kyle și Bayrd, 1975). Rezultate mai puțin sigure se obțin prin biopsia hepatică, gingivală sau cutanată.

Diagnosticul diferențial se face cu :

— *Proteinuria permanentă izolată* care se poate întîlni fără a avea un substrat bine precizat sau poate să apară ca o fază tranzitorie în evoluția altor nefropatii. Poate fi diferențiată prin lipsa antecedentelor amiloidogene și a altor semne de afectare extrarenală ale amiloidozei. Concentrarea urinii și efectuarea electroforezei proteinelor urinare pentru depistarea unor paraproteine, paralel cu electroforeza comparativă a proteinelor serice, ca și examenul anatomopatologic prin puncție bioptică renală, permit stabilirea cu certitudine a diagnosticului de nefropatie amiloidă.

— *Sindromul nefrotic din alte nefropatii glomerulare* este greu de diferențiat de sindromul nefrotic din amiloidoza renală. Anumite particularități pot doar sugera etiologia amiloidă : antecedentele amiloidogene, lipsa hematuriei și a hipercolesterolemiei, tensiunea arterială normală, rinichii măriți de volum (care pot fi însă întîlniți și în alte nefropatii : nefropatia diabetică, glomerulonefrita acută, sindromul nefrotic idiopatic, nefrita interstițială acută, rinichiul mielomatos, rinichiul polichistic ș.a.), evoluția lent progresivă, eventuala asociere cu poliuria și mai ales alte semne de localizare viscerală ale bolii amiloide (ficat, splină, intestin, miocard). Diagnosticul trebuie însă precizat prin examenul histologic și studiul materialului bioptic pe colorații speciale. În sindromul nefrotic aparent primitiv, mai ales la bolnavii în vîrstă, glomerulopatia poate fi o amiloidoză renală în aproximativ 10% din cazuri (Cohen, 1984).

— *Nefropatiile glomerulare cronice* sînt greu de diferențiat de o nefropatie amiloidă, pentru care pledează : hematuria discretă sau absentă, lipsa frecventă a hipertensiunii arteriale, insuficiența renală progresivă, în contrast cu volumul normal sau crescut al rinichilor, și examenul histologic care precizează diagnosticul.

— *Rinichiul din mielomul multiplu* se manifestă de obicei prin proteinurie izolată și mai rar prin sindrom nefrotic. Imunoelectroforeza urinară evidențiază paraproteine mielomatoase, diagnosticul fiind sprijinit și de semnele extrarenale (modificări osoase, hiperproteinemie, anemie cu plasmocitoză, mielograma), precum și de cele histologice.

Amiloidoza renală se asociază însă relativ frecvent cu mielomul multiplu (în 6—15% din cazuri ; Jones, 1976), în special la bolnavii în vîrstă, la care ambele afecțiuni sînt mai frecvente. Atît în amiloidoza senilă cît și în mielomul multiplu se constată anomalii imunitare similare ale sintezei imunoglobulinelor.

Diagnosticul diferențial etiologic. Se impune deosebirea amiloidozei renale *secundare* de amiloidozele *eredofamiliale*, dintre care mai frecventă este febra mediteraneană familială, transmisă printr-o genă unică recesivă autosomală. În febra mediteraneană familială, apar încă din copilărie sau adolescență episoade recidivante de febră însoțite de un sindrom abdominal acut tranzitor, revărsat pleural rapid rezolutiv, artrită, eritem de tip erizipeloid și hematurie macro- sau microscopică. Decesul survine prin insuficiență renală progresivă la o vîrstă relativ precoce.

Există și forme mai rare de amiloidoză familială, cum ar fi afecțiunea descrisă de Muckle și Wells în care amiloidoza renală este foarte frecventă, fiind asociată cu urticarie recidivantă, surditate neurosenzorială, sterilitate și hiperglobulinemie, precum și amiloidoza perireticulară familială Bergmann, în care nefropatia este mai rară.

Amiloidoza *primară* nu se deosebește esențial clinic și morfopatologic de amiloidoza secundară. În afară de rinichi, afectează și cordul, tractul gastrointestinal, splina, ficatul, limba, tunelul carpian și creierul. Așa cum s-a menționat, amiloidoza primară se întîlnește frecvent la vîrstnici. Amiloidoza *senilă* se caracterizează prin depozite amiloide care după 75 ani se găsesc în 15%, iar după 90 ani în 50% din cazuri. Proteinuria apare în 90% din cazuri, iar sindromul nefrotic în 30—40%. Insuficienta renală este o complicație tardivă, dar reprezintă modalitatea obișnuită de deces (Kyle și colab., 1982).

Evoluție. Complicații. Prognostic.[1] *Evoluția* formelor obișnuite ale amiloidozei renale duce la exitus de obicei în cîțiva ani, în medie după 2—3 ani de la stabilirea diagnosticului histologic. În cazurile cu sindrom nefrotic sau insuficiență renală, prognosticul este rezervat. Poate surveni frecvent și moartea subită probabil datorită unor aritmii cardiace. Alteori, cauza morții este hemoragia gastrointestinală, infecții și insuficiența respiratorie sau cardiacă. După Kyle și Bayrd (1975), supraviețuirea este de 54% la 1 an, de 26% la 3 ani și de 20% la 5 ani de la stabilirea diagnosticului.

Durata de supraviețuire variază însă în funcție de forma etiologică: cea mai scurtă este în amiloidoza asociată cu mielom multiplu (cîteva luni); 12—14 luni în amiloidoza primară și mult mai îndelungată (10—15 ani) în caz de amiloidoză secundară (Cohen, 1984). Există însă numeroase excepții de la această evoluție schematică (Triger și Joekes, 1973).

Există posibilitatea regresiunii parțiale a depozitelor de amiloid, proces care are loc foarte lent, după mai mulți ani de la îndepărtarea stimulului amilogen.

Complicațiile amiloidozei renale pot fi diverse infecții și hemoragii. O complicație considerată drept o particularitate a amiloidozei este tromboza venei renale. Aceasta se manifestă prin instalarea rapidă a unui sindrom nefrotic sau prin deteriorarea bruscă a funcției renale, iar alteori prin insuficiență renală acută cu uremie rapid progresivă. Apariția trombozei venei renale întunecă mult prognosticul amiloidozei ducînd frecvent la moarte.

Alți factori de agravare a prognosticului sînt reprezentați de intervenții chirurgicale, diverse infecții, corticoterapia, tratamentul cu anticoagulante, crizo- și radioterapia.

Tratamentul amiloidozei renale poate fi etiologic, simptomatic și patogenetic.

Tratamentul *etiologic* se adresează formelor secundare, în care de importanță esențială este vindecarea sau cel puțin stabilizarea bolii amiloidogene. În acest sens, se indică tratamentul cît mai precoce medical și/sau chirurgical al tuberculozei, osteomielitei, rectocolitei ulcerohemoragice, bolii Crohn, supurațiilor pulmonare, poliartritei reumatoide sau altor boli cu potențial amilogen.

Tratamentul *simptomatic* se adresează sindromului nefrotic, fiind necesar un regim bogat în proteine în faza compensată și administrarea de diuretice. Se va evita deshidratarea excesivă, care atrage riscul accentuării hipovolemiei și a scăderii filtrației glomerulare, precum și pericolul instalării unei tromboze a venei renale. Corticoterapia este contraindicată în amiloidoza renală, deoarece experimental poate favoriza dezvoltarea depozitelor de amiloid. Sindromul nefrotic fiind o manifestare frecventă a amiloidozei renale, aplicarea corticoterapiei într-un sindrom nefrotic se va face după excluderea amiloidozei.

Tratamentul *patogenetic* urmărește mai multe obiective : * diminuarea stimulilor antigenici cronici care produc amiloid ; * inhibarea sintezei fibrilei amiloide ; * inhibarea depunerii sale extracelulare ; * favorizarea lizei sau mobilizării depozitelor existente (Cohen, 1984). Nu există însă în prezent măsuri specifice satisfăcătoare care să realizeze aceste obiective. Au fost încercate în acest sens diferiți agenți : extractul hepatic total, corticoterapia, acidul ascorbic în doze mari, citotoxice și imunosupresoare (Clorambucilul, Azatioprina, Ciclofosfamida și Metotrexatul), toate avînd însă rezultate nesigure. O indicație de tratament imunosupresor ar fi reprezentată de cazurile în care se constată o relație imunochimică între depozitele de amiloid și lanțurile ușoare de imunoglobuline. Unele preparate (Azatioprina) pot însă să agraveze amiloidoza experimentală.

În ultimii ani, ca tratament specific se recomandă colchicina, vizînd blocarea depunerii de amiloid, sau dimetilsulfoxidul (DMSO), pentru mobilizarea depozitelor amiloide din țesutul conjunctiv. Administrarea colchicinei se face în doze medii de 0,5 mg de 2 pînă la 4 ori pe zi. Efectele secundare sînt reduse, deși trebuie ținut seama de riscul hematologic și teratogen al preparatului care nu se va administra în primul trimestru al sarcinii. Colchicina se recomandă mai ales la bolnavii cu funcție renală păstrată și a dat rezultate cu efecte clinice semnificative mai ales în febra mediteraneană familială, unde poate controla și atacurile febrile, fiind posibilă regresiunea depozitelor de amiloid, observată pe biopsii renale reiterate. Studii efectuate pe o perioadă de 5 ani arată ameliorarea duratei de supraviețuire (Cohen, 1984). Dimetilsulfoxidul poate fi încercat și la bolnavi în stadiul nefrotic sau uremic, atît în amiloidoza primitivă cît și în cea secundară, observîndu-se uneori diminuarea proteinuriei, ameliorarea sindromului nefrotic și a funcțiilor renale, fără efecte secundare importante.

În nefropatia amiloidă cu insuficiență renală se va aplica tratamentul corespunzător al insuficienței renale cronice prin terapie conservatoare, dializă cronică sau transplantare renală. Rezultatele dializei cronice ca

şi ale transplantării renale sînt însă mai puţin favorabile decît în insuficienţa renală terminală de alte cauze. Totuşi, o selecţie corespunzătoare a bolnavilor permite perspective satisfăcătoare în unele cazuri (Kuhlback şi colab., 1979).

Bibliografie

ALEXANDER F., ATKINS E. L., *Familial renal amyloidosis*, Amer. J. Med., 1975, *59*, 121.
BRUN C., OLSEN S., *Atlas of Renal Biopsy*, Munksgaard, W. B. Saunders, Copenhagen-Philadelphia, 1981, p. 144.
CAFNI J., SOHAR E., ZEMER D., *Amyloid nephropathy*, in: *Nephrology* (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., eds), Wiley, Flammarion, New York, 1979, p. 689.
CAMERON J. S., *Glomerulonephritis*, Brit. Med. J., 1980, *4*, 285.
COHEN A. S., *Amyloidosis*, New Engl. J. Med., 1977, *299*, 522.
COHEN A. S., *Amyloidosis*, in: *Textbook of Nephrology*, vol. I (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, vol. 1, p. 6134.
COHEN A. S., CATHCART E. S., SKINNEN M., *Amyloidosis: Current trends in its investigation*, Arthritis Rheumat., 1978, *21* 153.
COHEN A. S., WEGELIUS O., *Classification of amyloid*, Arthritis Rheumat., 1980, *23*, 644.
DIKMAN S. H., CHURG J., KAHN T., *Morphologic and clinical correlation in renal amyloidosis*, Human Pathol., 1981, *12*, 160.
FALCK H. M., TORNROTH T., WEGELIUS O., *Predominantly vascular amyloid deposition in the kidney in patients with proteinuria*, Clin. Nephrol., 1983, *19*, 137.
GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOŞAN I., *Nefropatiile glomerulare*, Ed. Facla, Timişoara, 1983, p. 204.
GEORGESCU L., *Diagnosticul bolilor renale prin puncţie-biopsie*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.
GLASSOCK R. J., COHEN A. H., *Secondary glomerular diseases*, in: *The Kidney*, 2nd ed. (Brenner M. B., Rector F. C., eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 1528.
GLENNER G., *Amyloid deposits and amyloidosis: The betafibriloses*, New Engl. J. Med., 1980, *302*, 1283.
JONES N. F., *Renal amyloidosis: pathogenesis and therapy*, Clin. Nephrol., 1976, *6*, 460.
KATAFUKI R., TAGUCHI T., TAKEBAYASHI S., HARADA T., *Proteinuria in amyloidosis correlates with epithelial detachment and distorsion of amyloid fibrils*, Clin. Nephrol., 1984, *22*, 1.
KINGSWOOD J. C., BANKS R. A., TRIBE C. R., OWEN-JONES J., MACKENZIE J. C., *Renal biopsy in the elderly. Clinico-pathological correlation in 143 patients*, Clin. Nephrol., 1984, *22*, 183.
KUHLBACK B., FALCK M. M., TORNROTH T., WALLINIUS M., LINDSTROM B. L., PASTERNACK A., *Renal transplantation in amyloidosis*, Acta Med. Scand., 1979, *205*, 169.
KYLE R. A., BAYRD E. D., *Amyloidosis: Review of 236 cases*, Medicine, 1975, *54*, 271.
KYLE R. A., WAGONER R. D., HOLLEY K. E., *Primary systemic amyloidosis. Resolution of the nephrotic syndrome with melphalan and prednisone*, Arch Intern. Med., 1982, *142*, 1445.
LAGRUE G., BARIÉTY J., *Les amyloïdoses*, Ann. Biol. Clin., 1972, *30*, 467.
LIMAS C., WRIGHT J. R., MATSUZAKI M., CALKINS E., *Amyloidosis and multiple myeloma. A reevaluation using a control population*, Amer. J. Med. 1973 *54*, 166.
MĂNESCU N., ROMOŞAN I., KLINDA C., ZOSIN C., *Diabet insipid nefrogen prin tubulonefrită interstiţială acută asociată cu acidoză metabolică severă*, Med. Int., 1981, *28*, 475.
MISSMAHL H. P., *Treatment of amyloidosis*, Dtsch. med. Wschr., 1969, *94*, 2691.
NAKAMOTO Y., HAMANAKA S., AKIHAMA T., MIURA A. B., UESAKA Y., *Renal involvement patterns of amyloid nephropathy: a comparison with diabetic nephropathy*, Clin. Nephrol., 1984, *22*, 188.
OGG C. S., CAMERON J. S., WILLIAMS D. G., TURNER D. R., *Presentation and course of primary amyloidosis of the kidney*, Clin. Nephrol., 1981, *15*, 9.
ROMOŞAN I., MĂNESCU N., GOLEA O., GEORGESCU L., ZOSIN C., *Amiloidoza renală. Studiu anatomo-clinic*, Tim. med., 1981, *24*, 17.

ROMOȘAN I., NICOLCIOIU M., MĂNESCU N., GLUHOVSHI G., GOLEA O., BARBU N., GEORGESCU L., *Aspecte particulare ale nefropatiilor la vîrstnici*, Med. Int. 1984, *36*, 457.
VAN RYSWIJK M. H., DONKER H. J. M., RUINEN L., MARRINK J., *Treatment of renal amyloidosis with dimethylsulfoxide (DMSO)*, Proc. Eur. Dial. Transpl. Ass., 1979, *16*, 500.
SCHILLING P. H. M., STEKHOVEN J. H. S., *Atlas of glomerular histopathology*, Karger, Basel, 1980, p. 46.
THOENES W., SCHNEIDER H.-M., *Human glomerular amyloidosis with special regard to proteinuria and amyloidogenesis*, Klin. Wschr., 1980, *58*, 667, 30.
TRIGER D. R., JOEKES A. M., *Renal amyloidosis: A fourteen year study*, Quart. J. Med., 1973, *42*, 5.
VON GISE H., VON GISE V., STARK B., BOHLE A., *Nephrotic syndrome and renal insufficiency in association with amyloidosis*, Klin. Wschr., 1981, *59*, 75.
WATANABE T., SANITER T., *Morphological and clinical features of renal amyloidosis*, Virch. Arch. path. Anat., 1975, *366*, 125.
WESTERMARK P., SLETTEN K., ERIKSSON M., *Morphologic and chemical variation of the kidney lesions in amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis*, Lab. Invest., 1979, *41*, 427.

G. RINICHIUL ÎN MIELOMUL MULTIPLU

Mielomul multiplu este cea mai importantă boală din grupul afecțiunilor denumite și discrazii plasmocelulare, gamopatii monoclonale sau disproteinemii. Aceste boli sînt caracterizate prin proliferarea unei singure clone de celule imunocompetente care produce cantități excesive de proteină Ig și subunitățile sale polipeptidice sau cantități crescute de proteină cu lanțuri ușoare („boala lanțurilor ușoare"). Imunoglobulinele serice normale sînt de obicei scăzute în discraziile plasmocelulare. În afară de mielom, aceste discrazii includ macroglobulinemia Waldenström, boala lanțurilor grele, gamopatiile monoclonale cu semnificație nedeterminată și crioglobulinemiile.

În disproteinemii survin, cu o frecvență variabilă, diverse tipuri de nefropatie, patogeneza acestora putînd fi diferită în raport cu natura componentei monoclonale (Beaufils și Morel-Maroger, 1978).

Mielomul multiplu (= plasmocitomul = boala Kahler) este o hemopatie limfoplasmocitară în care manifestările renale sînt frecvente și importante, insuficiența renală fiind a doua cauză de moarte după infecții la bolnavii mielomatoși. La autopsie, 50% din bolnavii cu mielom prezintă afectare renală (Martinez-Maldonado și colab., 1971).

Boala se caracterizează prin dezvoltarea unor tumori formate prin proliferarea monoclonală a plasmocitelor și care apar în numeroase zone ale organismului, în special la nivelul scheletului. Plasmocitele secretă o imunoglobină de tip IgG/IgA sau cu lanț ușor. Pe lîngă modificările hematologice, apar anomalii importante ale proteinelor serice.

Tablou clinicobiologic. Mielomul multiplu apare la indivizi de ambele sexe trecuți de 50 ani sau la vîrstnici.

Debutul este, în majoritatea cazurilor, insidios, cu afectarea precoce a stării generale, oboseală marcată, inapetență și pierdere în greutate, în contrast cu examenul clinic, foarte sărac în elemente obiective. Nu se

Scanned with OKEN Scanner

găsesc adenopatii, hepatosplenomegalie, manifestări hemoragice. Semnele revelatoare pot fi diverse:

— *dureri osoase* profunde, de obicei vii, chiar cu paroxisme, avînd un sediu fix (mai ales la nivelul coloanei vertebrale, îndeosebi lombare, bazin, membre inferioare, stern, coaste și umeri) și fără iradiere; durerile sînt rebele la analgezice;

— *fracturi spontane* sau provocate de eforturi minime; fracturile vertebrale se pot însoți de un sindrom de compresiune medulară; aspectul radiologic este caracteristic (tasarea marginii anterioare a vertebrei, cu aspect cuneiform al corpului vertebral);

— mai rareori apar *tumori osoase* care se evidențiază clinic mai ales la nivelul craniului sau coastelor;

— *manifestările articulare* sînt mai rare (15%), avînd un aspect variat, fie sub formă de dureri ale articulațiilor mari, fără semne inflamatorii, dar radiologic cu focare de distrucție sub formă de geode, fie sub formă de accese de gută, fie sub forma unei poliartrite de tip reumatoid;

— *manifestările digestive* au o localizare diversă, cel mai deseori la nivelul colonului și stomacului, cu aspecte clinicoradiologice de ulcerație, tumoră sau stenoză;

— *manifestările pleuropulmonare* sînt mai rare; pot apărea: pleurezie plasmocitară, pneumonie sau bronhopneumonie recidivantă cu germeni banali și, foarte rar, pneumopatie specifică mielomatoasă cu infiltrate plasmocitare și aspect de opacități nodulare;

manifestările neurologice pot fi:

* *cerebrale*, explicate prin proliferarea plasmocitară craniană sau meningeală (hipertensiune intracraniană asociată sau nu cu hemiplegie, afazie, hemianopsie; crize comițiale; semne de compresiune a nervilor cranieni V, VI, VIII);

* *medulare*, care sînt mai frecvente (compresiune medulară prin leziune vertebrală sau prin infiltrat plasmocitar meningeal);

* mai rareori *periferice* (nevrită sau polinevrită, senzitivă, motoare sau mixtă).

— *manifestările hemoragice* sînt în general moderate și apar relativ rar și de obicei tardiv. Se constată însă frecvent (90%) anomalii biologice ale hemostazei: alungirea timpului de sîngerare și a timpului de protrombină și mai rareori trombopenie.

Examenele complementare pot evidenția:

• *Semne de orientare*: anemie, de obicei moderată, normocromă, normocitară și aregenerativă; hemaglutinări în rulouri sau fișicuri; leucocite în general normale, rareori evidențiindu-se plasmocite în sîngele periferic; VSH în mod caracteristic crescut, uneori peste 100 mm/oră; hipercalcemie (15—45%); hiperuricemie.

• *Semne cu valoare diagnostică* :

* Semne *radiologice* ale scheletului :

— aspect tipic de *lacune* sub formă de zone rotunjite cu contururi nete, fără condensare sau reacție periferică la nivelul craniului, coastelor, sternului, vertebrelor, aripilor iliace, umerusului, femurului etc. ;

— decalcifiere difuză fără geode și, mai rar, aspecte pseudotumorale osoase și fracturi patologice.

* *Proteinograma* și *dozarea imunoglobulinelor* plasmatice arată :

— de obicei hiperproteinemie ($P_t = 8-10$ g%, rar peste 10 g%), însă valorile normale nu exclud diagnosticul ;

— electroforeza proteinelor evidențiază un vîrf ascuțit la nivelul beta- sau gamaglobulinelor care traduce prezența în ser a unei proteine monoclonale. Acest aspect este caracteristic, dar nu patognomonic, apărînd și în boala Waldenström și în gamopatia monoclonală benignă ;

— imunoelectroforeza este necesară pentru precizarea imunoglobulinei în cauză ; cel mai deseori există o creștere a IgG, urmată în ordinea frecvenței de creșterea IgA și a lanțurilor ușoare, apoi a IgD, IgE și în mod excepțional a IgM. Aceste paraproteine au un caracter monoclonal comportînd un singur tip de lanț ușor (λ sau K) ;

— uneori precipitarea paraproteinei la +4° permite recunoașterea unei crioglobuline ;

— dozarea imunoglobulinelor arată de obicei o creștere netă a imunoglobulinei mielomatoase : în caz de mielom cu IgG peste 20—30 g ‰ (normal = 8—10 g ‰), iar în caz de mielom cu IgA peste 10 g ‰ (normal = = 3—5 g ‰) ;

— în contrast cu creșterea imunoglobulinei mielomatoase, celelalte imunoglobuline serice sînt scăzute.

* *Mielograma* evidențiază proliferarea plasmocitară care se traduce fie prin creșterea procentajului de plasmocite, fie prin diverse anomalii celulare (de talie, citoplasmatice sau nucleare). Biopsia osoasă poate indica o proliferarea plasmocitară chiar cînd mielograma nu este destul de caracteristică.

Pot fi evidențiate depozite de amiloid în 5—30% din cazuri, atît în măduva osoasă cît și în rinichi, ficat, splină, tractul digestiv ș.a.

MANIFESTĂRILE RENALE

În mielomul multiplu pot surveni manifestări renale de o mare varietate anatomoclinică, avînd o patogeneză diversă și ducînd, în peste 50% din cazuri, la insuficiență renală (Martinez-Maldonado și colab.), 1971 ; Kyle, 1975 ; Pruzanski, 1976 ; De Fronzo și colab., 1978).

Afectarea renală poate surveni după ce boala a fost diagnosticată și deseori chiar după tratament. Datele recente arată însă că nefropatia poate să reprezinte prima manifestare clinică a mielomului în 2/3 din cazuri (Pirani și colab., 1983). În cazul cînd mielomul debutează cu un sindrom de insuficiență renală, diagnosticul de mielom multiplu este sugerat de anemia mai severă decît corespunde gradului de insuficiență renală,

de hipercalcemie (neasociată în mod obişnuit cu insuficienţa renală) şi de hiperproteinemie, în ciuda proteinuriei intense.

Patogeneza alterărilor renale depinde deseori chiar de componenta monoclonală sau de efectul toxic al lanţurilor uşoare produse în cantitate excesivă. Lanţurile uşoare pot precipita fie în tubul proximal, fie în tubul distal şi colector, în zonele de concentrare şi acidifiere a urinii. Alţi factori patogenetici sînt reprezentaţi de: tulburările metabolice asociate bolii şi în special hipercalcemia (care ar interveni direct în 5–10% din cazurile de afectare renală; Buisson şi colab., 1974), hiperuricemia, deshidratarea extracelulară şi prezenţa cilindrilor mielomatoşi.

Pot apărea însă şi manifestări renale drept consecinţă iatrogenă a unor investigaţii (urografia i.v.) sau a unor tratamente inadecvate. De asemenea, în producerea leziunilor renale, mai pot interveni pielonefrita cronică secundară sau alte complicaţii renale.

Morfopatologie. Aspectul cel mai caracteristic îl constituie prezenţa cilindrilor proteici intratubulari, asociaţi cu reacţii de celule gigante. Cilindrii sînt mari, au densitate variabilă şi sînt refractabili, cu aspect fisurat, laminat sau granulat, deseori avînd o formă unghiulară şi sugerînd o structură cristaloidă (fig. 1.15). Cilindrii mielomatoşi sînt mai ales localizaţi în porţiunea distală a nefronilor, în ansa Henle şi în tubii colectori. Cilindrii se colorează intens eozinofilic la periferie şi în albastru în porţiunea centrală. În compoziţia chimică a cilindrilor intră proteine Bence-Jones, albumine, fibrinogen şi uneori amiloid. Se pot întîlni calcificări ale cilindrilor şi epiteliului tubular, în cazurile de hipercalcemie prin leziunile de osteoliză produse de proliferările neoplazice. Cristale proteice apar în tubii contorţi proximali şi distali Tubii cu cilindri sînt dilataţi şi în unele segmente cilindrii apar delimitaţi de celule gigante multinucleate de origine macrofagică şi cu un aspect caracteristic de celule gigante de corpi străini (fig. 1.16). Cilindrii intratubulari se observă îndeosebi în cazurile cu proteinurie marcată Bence-Jones.

Leziunile glomerulare sînt rare şi constau în îngroşarea difuză a mezangiului printr-un spor al matricei şi a laminei densa. Îngroşarea mezangiului poate să fie atît de marcată încît să sugereze leziunile nodulare din glomeruloscleroza diabetică. Alte aspecte lezionale la nivelul glomerulilor constau în tumefierea şi vacuolizarea podocitelor, cu fuziunea proceselor podocitare, tumefierea şi proliferarea celulelor endocapilare, microtrombi de fibrină sau depozite elctronodense de o compoziţie necunoscută, situate intracapilar.

În interstiţiu se găsesc zone de edem, fibroză şi infiltrat limfoplasmocitar.

Rinichiul din mielomul multiplu poate fi sediul unor depuneri de amiloid în pereţii arterelor intrarenale, interstiţiu, membrana bazală tubulară şi în mezangiu.

În imunofluorescenţă, cilindrii endotubulari apar pozitiv pentru IgG, fibrinogen şi albumină. În glomeruli se pot întîlni depozite difuze granulare de C_3 în mezangiu.

La microscopul electronic, membrana bazală glomerulară se poate prezenta uşor îngroşată, cu depozite granulare osmiofile intrabazale. Cilindrii intratubulari au un aspect ultrastructural eterogen cu fine fibrile de fibrină şi de material granular cu o densitate electronică variabilă.

Nefrocitele din vecinătatea cilindrilor prezintă modificări degenerative nespecifice, cu o creştere a numărului de lizozomi, fapt care indică o resorbţie şi catabolizare a conţinutului tubular. Unele nefrocite sînt turtite, altele sînt înalte, dispuse pe alocuri pe mai multe straturi. Celulele gigante multinucleate, vizibile în microscopia optică, apar în microscopia electronică sub forma unor agregate de celule epiteliale dispuse în 2—3 straturi.

Diagnosticul diferenţial în cazul leziunilor nodulare glomerulare trebuie făcut cu glomeruloscleroza diabetică şi cu nefropatia amiloidă. Modificările interstiţiale caracterizate prin fibroză şi infiltrat celular cu mononucleare impun diagnosticul diferenţial cu pielonefrita cronică.

Tablou clinicobiologic. Manifestările renale ale mielomului multiplu constau din (Walker şi Solez, 1978 ; Cotran, 1981 ; Pirani şi colab., 1983) : proteinurie, insuficienţă renală acută, insuficienţă renală cronică progresivă („rinichiul mielomatos"), anomalii tubulare renale izolate, amiloidoză renală, pielonefrită secundară şi nefropatie obstructivă.

Afectarea renală nu se însoţeşte de obicei de hematurie, leucociturie, infecţie urinară şi hipertensiune arterială (De Fronzo şi colab., 1978). În schimb sînt frecvente alte leziuni renale (nefropatia hipercalcemică, în 20—60% din cazuri, şi nefropatia hiperuricemică în 50%). Mai rareori se găseşte tromboza venei renale (6%) şi în mod excepţional coagulare intravasculară diseminată.

• *Proteinuria* este prezentă practic la toţi pacienţii cu mielom multiplu şi poate preceda apariţia primelor manifestări ale mielomului, după cum poate preceda şi semnele de insuficienţă renală. Proteinuria aparent izolată poate constitui un semn important atunci cînd este foarte crescută dar neînsoţită de edeme sau de sindrom nefrotic biologic. De obicei depăşeşte 3—4 g/24 ore şi poate ajunge la 20—30 g/24 ore. Proteinuria masivă este mai frecventă în cazurile cu proteinurie Bence-Jones decît în cele cu IgG sau IgA. Analiza proteinuriei este de importanţă deosebită putînd evidenţia prezenţa de imunoglobuline monoclonale sau de lanţuri uşoare care pot fi asociate cu alte proteine plasmatice. Proteinuria „clasică" tip Bence-Jones apare în 95% din cazuri şi corespunde eliminării urinare a lanţurilor uşoare ale imunoglobulinei mielomatoase care are o greutate moleculară mică (20 000—27 000) şi traversează cu uşurinţă pereţii capilarelor glomerulare. Această proteinurie are caractere particulare de termosolubilitate (apare la 56° şi dispare la 100°), dar acest caracter este inconstant. Electroforeza şi imunoelectroforeza efectuate pe urina concentrată utilizînd şi seruri imune monospecifice (antikappa şi antilambda) permit precizarea tipului de proteinurie (Melcion şi colab., 1984) (tabelul 1.5).

Prezenţa în cantităţi semnificative a altor proteine plasmatice (albumină, globuline) se asociază de obicei cu sindrom nefrotic şi sugerează depuneri glomerulare de amiloid sau nefropatii glomerulare de alte tipuri anatomoclinice.

• *Insuficienţa renală acută* survine la aproximativ 7% din bolnavii cu mielom multiplu, care nu prezentau anterior semne de deficit renal (De Fronzo şi colab., 1975), dar poate apărea şi la pacienţi cu insuficienţă renală deja instalată. Insuficienţa renală acută apare deseori declanşată de anumiţi factori favorizanţi care acţionează izolat sau sinergic : deshidratare extracelulară, febră, infecţii, colaps, hemoragie, hipercalcemie,

hiperuricemie, litiază calcică sau urică obstructivă, hiperviscozitate și antibiotice nefrotoxice. În plus, examinările radiologice cu substanțe de contrast pot declanșa insuficiența renală acută, în special după pielografie ascendentă, dar și după colecistografie sau urografie. Acești factori par să favorizeze precipitarea intratubulară de cilindri, fapt dovedit și experimental. Este posibil să intervină o interacțiune dintre proteina Bence-Jones și proteina Tamm-Horsfall, fenomen favorizat de deshidratare și acidurie. Insuficiența renală acută poate fi consecința directă a formării de cilindri intrarenali, reducerii secundare a circulației intrarenale sau asocierii ambilor factori (Clyne și colab., 1979 ; Melcion și colab., 1984).

În general, s-a relatat că insuficiența renala acută din mielom are o evoluție nefavorabilă în majoritatea cazurilor. Se consideră totuși că unele cazuri au o evoluție mai bună (Ganeval și colab., 1977 ; De Fronzo și colab., 1982).

• *Insuficiența renală cronică progresivă* („rinichiul mielomatos") are drept substrat o nefropatie tubulointerstițială și reprezintă atingerea renală cea mai frecventă în cursul mielomului (Buisson și colab., 1974). Mai pot fi luate în considerare și alte cauze ale insuficienței renale cronice: hipercalcemia, hiperuricemia, amiloidoza, invadarea rinichiului cu plasmocite, infecția tractului urinar și pielonefrita cronică. Se instalează de obicei insidios, fără manifestări clinice, traducîndu-se numai prin semne biologice nespecifice (proteinurie, leucociturie, de obicei fără hematurie), după care apar relativ rapid semne de insuficiență renală cu creșterea ureii și creatininei sanguine. La data stabilirii inițiale a diagnosticului de mielom multiplu, 55% dintre pacienți au azotemie, iar 20% au insuficiență renală severă cu o creatininemie de peste 5 mg% (Kyle, 1975). Hipertensiunea arterială secundară este rareori asociată, iar edemele sînt importante numai dacă se instalează un sindrom nefrotic, care însă survine în mod excepțional.

Insuficiența renală progresivă apare cu o frecvență variată în raport cu tipul mielomului multiplu (tabelul 1.5). Insuficiența renală este mai

Tabelul 1.5

Incidența aproximativă a tipului de proteină mielomatoasă și a insuficienței renale în mielomul multiplu

(după Pruzanski, 1976 ; Pirani și colab., 1983)

	IgG	IgA	IgD	Boala lanțurilor ușoare
Incidența	60 %	23 %	1 %	16 %
K/λ	2/1	1,2/1	1/3	1/1,5
Insuficiența renală	14 %	33 %	60 %	75 %

frecvent întîlnită la bolnavii care au proteinurie Bence-Jones. Intensitatea azotemiei în cursul insuficienței renale progresive pare să fie corelată cu intensitatea proteinuriei Bence-Jones și formarea intrarenală de cilindri (Rees și Waugh, 1965).

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţia insuficienţei renale progresive este variabilă, dar 33—50% din pacienţi decedează în uremie la un interval de un an de la descoperirea insuficienţei renale. Evoluţia este legată de severitatea leziunilor morfologice şi în special de atrofia tubulară, depozitele hialine peritubulare şi fibroza interstiţială. Acestea însă nu se corelează întotdeauna cu intensitatea producerii de cilindri de proteină Bence-Jones. În progresiunea alteraţiilor renale din mielomul multiplu, factorii de prognostic defavorabil sînt: proteinuria Bence-Jones, cea cu lanţuri lambda şi cea fără lanţuri uşoare; hipoalbuminemia; insuficienţa renală; infecţia; hipercalcemia, nefrocalcinoza, hiperuricemia, anemia, leucopenia şi trombocitopenia (Pirani şi colab., 1983; Baez-Diaz şi Martinez-Maldonado, 1984). Unele date experimentale sugerează că lanţurile uşoare sau unele din acestea pot avea o acţiune nefrotoxică directă asupra epiteliului tubului proximal (Clyne şi colab., 1979).

• *Anomaliile tubulare renale izolate* sînt multiple, incluzînd proteinuria Bence-Jones, disfuncţia tubulară proximală cu sindrom Fanconi şi disfuncţia tubulară distală (Naughton, 1978). Acestea pot apărea cu mult timp înainte ca mielomul să devină clinic manifest (Maldonado şi colab., 1975; Smithline şi colab., 1976). Excreţia crescută de lanţuri uşoare pare să fie factorul care favorizează producerea deficitului tubular proximal, realizînd sindromul Fanconi complet. Acesta e caracterizat prin glicozurie renală, aminoacidurie, eliminare crescută de fosfat şi acid uric, precum şi acidoză de tip tubular proximal. Mai rareori apare o disfuncţie tubulară distală cu diabet insipid nefrogenic sau acidoză tubulară renală distală.

• *Amiloidoza renală* este frecvent constatată la bolnavii cu mielom multiplu la care are o incidenţă de 6—15% (Ooi şi colab., 1972; Kyle şi Bayrd, 1975; Morel-Maroger şi colab., 1979). Această incidenţă relativ ridicată se presupune a fi legată de procesul de senescenţă, mielomul multiplu fiind în general o boală a vîrstelor înaintate (Limas şi colab., 1973).

Amiloidoza renală la bolnavii cu mielom multiplu poate fi o constatare autopsică, dar de obicei se manifestă prin proteinurie şi/sau sindrom nefrotic. Hipertensiunea arterială este rar întîlnită.

Morfopatologic, depunerile amiloide pot interesa vasele sanguine ale rinichiului, glomerulii, interstiţiul şi membranele bazale tubulare. Asocierea amiloidozei renale la pacienţii cu mielom reprezintă un factor de agravare a evoluţiei, care este marcată de progresiunea mai rapidă spre insuficienţă renală.

• *Pielonefrita secundară* se asociază uneori rinichiului mielomatos, fiind favorizată de leziunile renale, în special tubulointerstiţiale, precum şi de o serie de tulburări metabolice relativ frecvente (hipercalcemie, hiperuricemie). Pielonefrita cronică este constatată într-o incidenţă de 20% la autopsie (Martinez-Maldonado şi colab., 1971; Kapadia, 1980), poate fi asimptomatică sau se poate traduce prin semnele obişnuite ale infecţiei pielonefritice, reprezentînd un factor de agravare a prognosticului. În stadiile finale urocultura poate izola deseori agenţi virali sau fungici.

• *Nefropatia obstructivă* poate fi secundară mai multor anomalii: depozitelor amiloide ureterale, nefrolitiazei, necrozei papilare sau obstrucției bazinetului prin precipitare de proteine (Baez-Diaz și Martinez-Maldonado, 1984).

Tratamentul bolnavilor mielomatoși cu afectare renală are drept obiective principale:

* terapia antineoplazică, bazată pe utilizarea diverselor droguri (Melphalan, Ciclofosfamidă, Prednison ș.a.) în diverse combinații. Scopul principal este reducerea volumului masei tumorale, diminuarea producerii și excreției de proteine mielomatoase și, indirect, scăderea gradului de hipercalcemie și anemie (Pirani și colab., 1983).

* Datorită evoluției severe și riscului de progresiune spre insuficiență renală, o importanță deosebită o are tratamentul preventiv și specific al complicațiilor renale ale mielomului.

■ Tratamentul *preventiv* comportă:

— asigurarea permanentă a unei stări optime de hidratare;

— controlul periodic al urinii, creatininei și ureii sanguine, serumglobulinelor, viscozității sanguine, calciului și acidului uric seric;

— evitarea investigațiilor care necesită administrarea unor substanțe de contrast, mai ales a acelora care implică o deshidratare prealabilă, deoarece există riscul de instalare a unei insuficiențe renale acute cu anurie. Acest risc pare să fie legat mai ales de substanțele de contrast utilizate în trecut (Diodrast). Urografia, în cazul în care este strict necesară, se va face fără restricție hidrică, ci dimpotrivă în perfuzie i.v., alcalinizînd preventiv pacientul și cu contraindicația absolută a efectuării compresiunii. La bolnavii trecuți de 50 de ani este indicat ca, înainte de efectuarea unei eventuale urografii, să se caute prezența unei proteine Bence-Jones, deoarece uneori mielomul nu este cunoscut;

— evitarea manevrelor instrumentale de explorare a tractului genitourinar, în afara unor indicații strict precizate;

— evitarea unei imobilizări prelungite care poate agrava starea de hipercalcemie;

— pregătirea prealabilă a unui eventual tratament antitumoral prin administrare profilactică de Allopurinol, alcalinizare și reechilibrare hidrosodată;

— utilizarea cu deosebită precauție a tuturor drogurilor potențial-nefrotoxice.

■ Măsurile terapeutice *specifice* includ:

— tratamentul hipercalcemiei prin reechilibrare hidroelectrolitică corectă, activitate fizică regulată și modificarea metabolismului calcic prin: creșterea eliminării urinare a calciului cu ajutorul perfuziei cu clorură de sodiu izotonică; administrarea de diuretice tiazidice sau de ansă și corticoterapie (Prednison 60–100 mg/24 ore);

— tratamentul hiperuricemiei prin regim dietetic, cură de diureză, alcalinizarea urinii și administrare de Allopurinol;

— tratamentul infecţiei asociate evitînd, pe cît posibil, antibioticele cu potenţial nefrotoxic;

— în caz de hipervîscozitate manifestă (modificări oculare, vene dilatate, hemoragii, scăderea acuităţii vizuale; surditate, sindrom labirintic; hipotensiune ortostatică; hipovolemie; manifestări hemoragice), s-a indicat plasmafereza, care se poate repeta în cazurile severe de 6—8 ori pe zi (Cohen şi Rundles, 1975);

— în caz de insuficienţă renală acută, este necesară o reechilibrare hidroelectrolitică promptă şi adecvată precum şi aplicarea epuraţiei extrarenale, în special prin dializă peritoneală, care permite sustragerea unor cantităţi mai importante de paraproteine, ca şi a plasmaferezei, care poate reduce nivelul sanguin ai imunoglobulinelor monoclonale anormale (Blumberg şi colab., 1983; Coward şi colab., 1983);

— în caz de insuficienţă renală cronică, se va recomanda tratament simptomatic, iar în stadiile avansate dializă cronică şi/sau transplantarea renală, care au rezultate mai bune dacă bolnavii nu au manifestări extrarenale severe sau complicaţii infecţioase şi sînt stabilizaţi după remisiune chimioterapică (Cosio şi colab., 1981).

Bibliografie

BAEZ-DIAZ L., MARTINEZ-MALDONADO M., *The kidney in paraproteinemic disorders*, în: *Textbook of Nephrology*, vol. 1 (Massry S. G., Glassock R. J., eds), Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, vol. 1, p. 6.127.

BEAUFILS M., MOREL-MAROGER L., *Pathogenesis of renal disease in monoclonal gammapathies; current concepts*, Nephron, 1978, *20*, 125.

BLUMBERG A., BURGI W., MARTI H. R., *Plasmapheresebehandlung bei multiplen Myelom mit Niereninsuffizienz*, Schweiz. med. Wschr., 1983, *113*, 398.

BUISSON C., LAGRUE G., WEIL B., BERNARD D., INTRATOR L., *Myélome latent et insuffisance rénale aigue après urographie intraveineuse*, Méd. Hyg., 1974, *32*, 385.

CLYNE D. H., PESCE A. J., THOMPSON R. E., *Nephrotoxicity of Bence-Jones protein in the rat. Importance of protein isoelectric point*, Kidney Int., 1979, *16*, 345.

COHEN A. J. RUNDLES W., *Managing the complications of multiple myeloma*, Arch. Intern. Med., 1975, *135*, 177.

COSIO F. G., PENCE T. V., SHAPIRO F. L., KJELLSTRAND C. M., *Severe renal failure in multiple myeloma*, Clin. Nephrol., 1981, *15*, 206.

COTRAN R. S., *Tubulointerstitial Diseases*, în: *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds), W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 1633.

COWARD R. A., MALLICK N. P., DELAMORE I. W., *Should patients with renal failure associated with myeloma be dialyzed?* Brit. Med. J., 1983, *287*, 1575.

FANG L. T. S., *Manual of Nephrology*, McGraw-Hill, New York, 1983, p. 146.

DE FRONZO R. A., HUMPHREY R. L., WRIGHT J. R., COOKE C. R., *Acute renal failure in multiple myeloma*, Medicine, 1975, *54*, 209.

DE FRONZO R. A., COOKE C. R., WRIGHT J. R., HUMPHREY R. L., *Renal function in patients with multiple myeloma*, Medicine, 1978, *57*, 151.

GANEVAL D., JUNGERS P., NOËL L. H., DROZ D., *La néphropathie du myélome*, Actual. Néphrol. Hôp. Necker, Flammarion Méd. Sci., Paris, 1977, 309.

GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOŞAN I., *Nefropatiile glomerulare*, Ed. Facla, Timişoara, 1983, p. 248.

KAPADIA S. B., *Multiple myeloma: A clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases*, Medicine, 1980, *29*, 308.

KYLE R. A., *Multiple myeloma*, Mayo Clin. Proc., 1975, *50*, 29.

KYLE R. A., BAYRD E. D., *Amyloidosis: review of 236 cases*, Medicine, 1975, *54*, 271.

LIMAS C., WRIGHT J. R., MATSUZAKI M., CALKINS E., *Amyloidosis and multiple myeloma. A re-evaluation using a control population*, Amer. J. Med., 1973, *54*, 166.

MALDONADO J. E., VELOSA J. E., KYLE R. A., WAGONER R. D., HOLLY K.A., SALASSA R. M., *Fanconi syndrome in adults: A manifestation of a latent form of myeloma*, Amer. J. Med., 1975, *58*, 354.
MARTINEZ-MALDONADO M., YIUM J., SUKI W. N., EKNOYAN G., *Renal complications in multiple myeloma. Pathophysiology and some aspects of clinical management*, J. Chron. Dis., 1971, *24*, 221.
MARTINEZ-MALDONADO M., GARAYALDE G., *Renal involvement in multiple myeloma*, în: *The Kidney in Systemic Diseases*, 2nd ed. (Suki W. N., Eknoyan G., eds), John Wiley and Sons, New York, 1981.
MELCION C. şi colab., *Renal failure in myeloma: relationship with isoelectric point of immunoglobulin light chains*, Clin. Nephrol., 1984, *22*, 138.
MOREL-MAROGER L., BEAUFILS M., RICHET G., *The kidney in dysproteinemias*, în: *Nephrology* (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., eds.), J. Wiley and Sons, New York, 1979, 711.
NAUGHTON J., *The kidney in multiple myeloma*, în: *Weekly Staff Conference*, Univ. California, San Francisco, West J. Med., 1978, *129*, 41.
OOI B. S., PESCE A. J., POLLAK V. E., MANDALENAKIS N., *Multiple myeloma with massive proteinuria and terminal renal failure*. Amer. J. Med., 1972, *52*, 538.
PIGUET H., BORG J. Y. MONCONDUIT M., BIZET M., *Myélome: signes, diagnostic, traitement*, Rev. prat., 1979, *29*, 333.
PIRANI C. L., SILVA F. G., APPEL G. B., *Tubulo-interstitial disease in multiple myeloma and other non renal neoplasias*, în: *Tubulo-interstitial Nephropathies* (Cotran R. S., eds.), Churchill-Livingstone, New York, 1983, p. 207.
PRUZANSKI W., *Clinical manifestations of multiple myeloma. Relation to class and type of M-component*, Canad. Med. Assoc. J., 1976, *114*, 896.
REES F. D., WAUGH W. H., *Factors in the renal failure of multiple myeloma*, Arch. Intern. Med., 1965, *116*, 400.
SMITHLINE E. N., KASSIRER J. P., COHEN J. J., *Light-chain nephropathy, tubular dysfunction and light-chain proteinuria*, New Engl. J. Med., 1976, *294*, 71.
WALKER W. G., SOLEZ K., *Dysproteinemias. Renal involvement in multiple myeloma and amyloidosis*, în: *Kidney Diseases* (Strauss W., Welt L., eds.), Little Brown and Co., Boston, 1978, p. 1241.

H. RINICHIUL ÎN MACROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖM

Boala Waldenström reprezintă aproximativ 10% din gamopatiile monoclonale şi se caracterizează prin asocierea unei creşteri omogene a concentraţiei serice de IgM monoclonale (peste 1,5%) cu o proliferare limfoidă medulară. Macroglobulinemia Waldenström apare mai ales la bărbaţii între 50 şi 70 de ani, avînd uneori un caracter familial (Pirani şi colab., 1983).

Tabloul clinic, în boala Waldenström, prezintă:

— manifestări *hematologice*: splenomegalie, adenopatii superficiale, uneori hepatomegalie, sindrom hemoragipar şi hiperviscozitate;

— manifestări *neurologice* (polinevrită senzitivomotoare);

— manifestări *osoase* (osteoporoză sau chiar tasare vertebrală);

— manifestări *rare*: pleurezie, pneumopatie miliară sau excavată, sindrom Miculitz, miozită.

Examenele complementare evidenţiază: anemie normocitară şi normocromă cauzată mai ales de creşterea uneori considerabilă a volu-

mului plasmatic, legată de creşterea IgM; leucocitele sînt de obicei normale, uneori cu limfocitoză; trombopenia e rară, dar frecvent există hemoliză autoimună şi VSH crescut. Se mai constată o creştere a proteinemiei totale, datorată prezenţei unei cantităţi mari de IgM (1,2—11 g%). IgM reprezintă 7—17% din proteinele totale (Mackenzie şi Fudenberg, 1972).

Măduva osoasă prezintă o proliferare limfoidă. Celulele limfoide variază de la 20 pînă la 100% şi au un polimorfism marcat. Mai rareori există şi o infiltraţie plasmocitară medulară.

Viscozitatea serului este crescută, fiind uneori de 3—4 ori mai mare decît cea normală. Hiperviscozitatea serică se traduce, pe plan clinic, prin manifestări multiple: neurologice (alterarea senzoriului, cefalee, torpoare, vertij, diplopie, ataxie, parestezii); oculare (hemoragii retiniene, congestie venoasă, edem papilar); cardiace (cardiomegalie, insuficienţă cardiacă congestivă); renale (hematurie, alterarea capacităţii de concentraţie, azotemie) şi diverse (epistaxis, sîngerări gingivale, acrocianoză, purpură, hemoragii ale urechii interne) (Baez-Diaz şi Martinez-Maldonado, 1984).

MANIFESTĂRILE RENALE

Afectarea renală în macroglobulinemia Waldenström este relativ frecventă şi poate reprezenta elementul revelator al bolii.

Patogenetic, afectarea renală poate avea mecanisme multiple: infiltraţia parenchimului renal cu celule limfocitoide, sindromul de hiperviscozitate, depunerea de amiloid şi glomerulonefrita mediată imunologic (Baez-Diaz şi Martinez-Maldonado, 1984).

Morfopatologic. În macroglobulinemie, rinichiul este sediul unor leziuni predominant glomerulare. Un aspect caracteristic îl constituie prezenţa de trombi intracapilari eozinofili de tip fibrinoid, formaţi în întregime din IgM, şi depozite omogene de proteine situate pe versantul intern al membranei bazale capilare. Cînd sînt multiple şi voluminoase, depozitele pot obstrua complet lumenul capilarelor. Organizarea şi resorbţia parţială sau completă a depozitelor obliterante este asociată cu îngroşarea şi dedublarea membranelor bazale capilare şi cu îngroşarea şi scleroza mezangiului (Morel-Maroger şi colab., 1970).

Tubii pot prezenta diferite grade de atrofie, cu cilindri şi formarea de sinciţii epiteliale, mai puţin marcate decît în mielomul multiplu. Interstiţiul conţine infiltrate de tip limfomatos, similare cu cele din măduva osoasă a pacientului. Vasele intrarenale nu prezintă modificări semnificative. Se pot întîlni depozite de material PAS-pozitiv în lumen. În unele cazuri s-au semnalat şi depozite de amiloid atît în rinichi cît şi în alte organe.

În imunofluorescenţă, depozitele glomerulare intracapilare şi subendoteliale apar constituite din IgM şi depozite masive de paraproteine, fără depuneri de C_3 (Morel-Maroger şi Verroust, 1974).

Tablou clinicobiologic. La examenul fizic se pot uneori palpa rinichii măriţi de volum (Grossman şi colab., 1977).

Proteinuria este prezentă în 30% din cazuri (Pirani şi colab. 1983), dar este de obicei de mică intensitate (Michon şi colab., 1959; Larcan şi colab., 1962). În unele cazuri, proteinuria este legată de o excreţie crescută de proteină Bence-Jones şi de IgM. Rareori se poate dezvolta un sindrom nefrotic, de obicei la pacienţii care au şi amiloidoză. Sindromul nefrotic se poate asocia cu insuficienţa renală. Hematuria şi leucocituria pot fi de asemenea prezente.

Insuficienţa renală acută severă este rară, iar la apariţia sa pot contribui hipervîscozitatea sanguină şi alţi factori cum ar fi deshidratarea. Insuficienţa renală acută care survine în cursul bolii Waldenström poate evolua spre insuficienţă renală cronică. Insuficienţa renală cronică este, ca şi cea acută, puţin severă şi survine rareori (Mackenzie şi Fudenberg, 1972).

Amiloidoza renală este uneori asociată macroglobulinemiei Waldenström, fiind prezentă la 10—15% din pacienţi (Zlotnick şi Rosenmann, 1975). Uneori se poate evidenţia, în plus, o crioimunoglobulinemie monoclonală.

Tratament. Clorambucilul reprezintă terapia cea mai eficientă şi mai bine tolerată. Doza obişnuită este de 0,1 mg/kg-corp/zi, dar în caz de insuficienţă renală cronică se recomandă reducerea dozelor la jumătate. Se mai pot utiliza Melfalanul sau Ciclofosfamida.

În caz de insuficienţă renală acută este indicat un tratament intensiv prin plasmafereză, care corectează şi complicaţiile grave ale hipervîscozităţii. Plasmafereza se va asocia cu imunosupresoare de tipul agenţilor alchilanţi.

Bibliografie

BAEZ-DIAZ L., MARTINEZ-MALDONADO M., *The kidney in paraproteinemic disorders*, in: *Textbook of Nephrology*, vol. 1, (Massry S. G., Glassock, R. J., eds.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 6127.

BROUET J. C., *Macroglobulinémie de Waldenström*, Rev. Prat., 1979, *29*, 317.

GROSSMAN M. E., BIA M. J. M., GOLDWEIN M. I., HILL G., GOLDBERG M., *Giant kidneys in Waldenström's macroglobulinemia*, Arch. Intern Med., 1977, *137*, 1613.

LARCAN A., RAUBER G., STREIFF F., *Les manifestations rénales de la maladie de Waldenström*, Presse Méd., 1962, *70*, 593.

MACKENZIE M. R., FUDENBERG H. H., *Macroglobulinemia. An analysis of 40 patients*, Blood, 1972, *39*, 874.

MICHON P., RAUBER G., LARCAN A., STREIFF F., *Le rein de la macrobulinémie de Waldenström*, Presse Méd., 1969, *67*, 1267.

MOREL-MAROGER L., BASCH A., DANON F., VERROUST P., RICHET G., *Pathology of the kidney in Waldenström macroglobulinemia*, New Engl. J. Med., 1970, *283*, 123.

MOREL-MAROGER L., VERROUST P., *Glomerular lesions in dysproteinemias*, Kidney Int., 1974, *5*, 249.

MOREL-MAROGER L., BEAUFILS M., RICHET G., *The kidney in dysproteinemias*, in: *Nephrology*, Hamburger, J. Crosnier, J., Grünfeld, J. P. (eds.), J. Wiley and Sons, New York, 1979, 719.

PIRANI C. L., SILVA F. G., APPEL G. B., *Tubulo-interstitial disease in multiple myeloma and other nonrenal neoplasias*, in: *Tubulo-interstitial nephropathies*. Cotran, R. S. (ed.), Churchill-Livingstone, New York, 1983, p. 288.

ZLOTNICK A., ROSENMANN E., *Renal pathologic findings associated with monoclonal gammopathies*, Arch. Int. Med., 1975, *135*, 40.

I. RINICHIUL ÎN BOALA LANŢURILOR GRELE

Boala lanţurilor grele este o gamopatie monoclonală malignă caracterizată prin sinteză inadecvată de lanţuri grele. În tipurile gama, alfa şi delta se produc exclusiv lanţuri grele monoclonale defective, iar în tipul miu lanţuri grele şi uşoare neasamblate (Franklin, 1983).

Boala lanţurilor grele este rară. Tipurile cele mai frecvente sînt alfa, gama, miu. În tipurile alfa şi gama, nu s-au semnalat modificări renale. În tipul miu, peste o treime din cazuri au amiloidoză renală, sindrom nefrotic, insuficienţă tubulară de tip proximal (Glassock, 1981).

Tablou clinicobiologic. Boala lanţurilor grele de tip miu este frecvent asociată cu bolile limfoproliferative (limfoame, leucemie limfatică cronică etc.). Un defect localizat ipotetic la nivelul ADN-ului clonei plasmocitare proliferate malign împiedică asamblarea lanţurilor grele de tip miu cu lanţurile uşoare mai frecvent de tip K (deleţie internă). Lanţurile grele de tip miu au greutate moleculară mare şi rămîn în ser, în timp ce lanţurile uşoare de tip K au greutate moleculară mică, se filtrează glomerular şi trec în urină. Afectarea celulelor tubulare proximale se realizează prin reabsorbţie şi încărcare cu lanţuri uşoare. Leziunile tubulare proximale generează insuficienţă tubulară cu glicozurie, fosfaturie, kaliurie, uricozurie şi acidoză prin diminuarea reabsorbţiei bicarbonaţilor. Capacitatea renală de acidifiere a urinei este scăzută. Ocazional, s-a semnalat amiloidoză renală şi sindrom nefrotic (Glassock, 1981).

Prognosticul este defavorabil determinat de boala de bază.

Tratamentul se adresează bolii de bază.

Bibliografie

FRANKLIN E. C., *The heavy-chain disease,* In : *Hematology,* 3rd edition, Williams W. J. (ed.) McGraw-Hill, N.Y. 1983, 124, p. 1109.

GLASSOCK R. J., COHEN A. H., *Secondary glomerular diseases,* In : *The Kidney,* 2nd edit. Brenner B. M. and Rector F. C. (eds), Saunders, Philadelphia, 1981, 27, p. 1493.

J. RINICHIUL ÎN GAMOPATIILE MONOCLONALE CU SEMNIFICAŢIE NEDETERMINATĂ

Gamopatiile monoclonale cu semnificaţie nedeterminată (gamopatii monoclonale benigne) sînt creşteri monoclonale imunoglobulinice asimptomatice cu evoluţie şi prognostic incert. Prin definiţie se exclud mielomul multiplu latent (*smoldering myeloma*) şi respectiv manifest, macroglobulinemia Waldenström, amiloidoza, boala lanţurilor grele sau uşoare, alte sindroame limfoproliferative. Termenul de „gamopatie monoclonală benignă" a fost părăsit, întrucît anticipa incorect o evoluţie favorabilă. Astfel, pe un interval mediu de urmărire de 26 luni, 9,2 % dintre gamopatiile monoclonale „benigne" au dezvoltat mielom multiplu (Greipp şi

Kyle , 1983). Studii cu o durată de urmărire mai mare, de pînă la 24 ani (media 10 şi 13 ani) au relevat că rata de malignizare variază între 10 şi 19 % (Axelsson şi colab., 1966; Kyle şi colab., 1984). Restul cazurilor rămîn staţionare sau regresează spontan (Rödjer şi colab., 1983).

Prevalenţa gamopatiile monoclonale cu semnificaţie nedeterminată pe loturi neselectate variază între 1,7 şi 5 % (Waldenström, 1983; Kyle, 1984). Frecvenţa este egală la ambele sexe şi creşte paralel cu vîrsta şi sensibilitatea metodei de depistare (Kyle, 1978). Component monoclonal imunoglobulinic stabil a fost observat atît la subiecţi aparent sănătoşi, cît şi la bolnavi cu infecţii cronice (supuraţii pulmonare, tuberculoză, pielonefrită cronică, osteomielită, abces hepatic etc.), colagenoze (LES, poliartrită reumatoidă, spondilită anchilopoietică etc.), neoplasme (hepatom, hipernefrom), boli cardiace (infarct miocardic, insuficienţă cardiacă), hepatopatii cronice (hepatită cronică activă, ciroză hepatică) (Kyle, 1978; Kelly şi colab., 1985). În contrast cu mielomul multiplu, în gamopatiile monoclonale cu semnificaţie nedeterminată, componentul monoclonal imunoglobulinic reprezintă răspunsul conjunctural normal al aparatului imunocompetent la un stimul antigenic infecţios sau neoplazic persistent.

Relaţia dintre stimulul antigenic susţinut, gamopatia monoclonală aparent benignă şi proliferarea clonală malignă rămîne necunoscută. Analiza discriminativă a mai multor variabile (nivelul şi caracterul componentului monoclonal seric şi respectiv urinar iniţial, procentul plasmocitelor medulare, dimensiunile nucleolului, gradul de maturitate, a sincronismul nucleu-citoplasmă şi indicele de captare a timidinei tritiate) a relevat că numai indicele de captare a timidinei diferenţiază statistic semnificativ gamopatiile monoclonale cu semnificaţie nedeterminată de mielomul multiplu, inclusiv de forma latentă. Procentul de plasmocite medulare este singura variabilă care creşte puterea de discriminare a indicelui de captare a timidinei de la 92 % la 95 % (Greipp şi Kyle, 1983). Totodată, cercetări efectuate cu metode de depistare şi analiză ultrasensibile (electroforeză în gel de agaroză şi imunofixaţie) au relevat că o parte dintre gamopatiile monoclonale „benigne" au caracter oligoclonal (două sau mai multe componente imunoglobulinice omogene) sau sînt complexe imune circulante (Kelly şi colab., 1985).

Diagnosticul pozitiv se pune prin evidenţierea unui component monoclonal imunoglobulinic seric sau urinar stabil, în absenţa leziunilor osoase, a anemiei, insuficienţei renale, după ce, în prealabil, s-au exclus mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström, amiloidoza etc. Indicele de fixare a timidinei tritiate este de regulă sub 0,4 %, procentul de plasmocite medulare sub 10 %, nivelul componentului monoclonal seric sub 3 g %.

Diagnosticul diferenţial se face cu mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström, amiloidoza, proliferările oligoclonale imunoglobulinice.

MANIFESTĂRILE RENALE

Frecvenţa afectării renale în gamopatiile monoclonale cu semnificaţie nedeterminată este de 2 %. Cea mai frecventă manifestare clinică o reprezintă proteinuria de obicei moderată şi stabilă. Ocazional s-a semna-

lat sindrom nefrotic (Glassock şi colab., 1981). De regulă, insuficienţa renală este absentă.

Leziunile glomerulare par a fi realizate direct de imunoglobuline. Cu ajutorul unor seruri specifice marcate cu fluoresceină, s-au pus în evidenţă la nivelul glomerulului imunoglobuline fără complement seric (Glassock şi colab., 1981). Experimental s-au provocat leziuni glomerulare şi proteinurie prin administrarea de IgG sau numai a unui fragment Fa'b' antiantigen Heyman, la animale depletizate de polimorfonucleare sau complement seric (Salant şi colab., 1982).

Tratament. Gamopatiile monoclonale cu semnificaţie nedeterminată nu necesită tratament. După unii autori, agenţii alchilanţi (Melphalan, Ciclofosfamidă) accelerează malignizarea gamopatiilor cu semnificaţie nedeterminată (Waldeström, 1983; Kyle, 1978).

Bibliografie

AXELSSON U., BACHMANN R., HÄLLEN J., *Frequency of pathological proteins (M components in 6,995 sera from an adult population)*, Acta Med. Scand., 1966, *179*, 235.

GLASSOCK R. J., COHEN, A. H., *Secondary glomerular diseases*, în: *The Kidney*, 2nd ed. (sub red. B. M. Brenner, F. C. Rector), Saunders, Philadelphia, 1981.

GREIPP P. R., KYLE R. A., *Clinical, morphological and cell kinetic differences among multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma*, Blood, 1983, *62*, 166.

HOBBS J. R., *Paraproteins, benign or malignant?* Brit. Med. J., 1967, *3*, 699.

KEBLER R., KITHIER K., MC DONALD F. D., *Rapidly progressive glomerulonephritis and monoclonal gammopathy*, Amer. J. Med., 1985, *78*, 133.

KELLY R. H., HARDY T. J., SHAH P. M., *Benign monoclonal gammopathy: a reassessment of the problem*, Immunol. Investig., 1985, *14*, 183.

KYLE R. A., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases*, Amer. J. Med., 1978, *64*, 814.

KYLE R. A., GREIPP P. R., *Smoldering multiple myeloma*, New Engl. J. Med., 1980, *302*, 1347.

KYLE R. A., *Benign monoclonal gammopathy. A misnomer?* J.A.M.A., 1984, 251, 1849.

MEYRIER A., SIMON P., MIGNON F., *Rapidly progressive („cerscentric") glomerulonephritis and monoclonal gammopathies*, Nephron, 1984, *38*, 156.

RITZMANN S. E., LOUKAS D., SAKAI H., *Idiopathic (asymptomatic) monoclonal gammopathies*, Arch. Int. Med., 1975, *135*, 90.

RÖDJER S., SWOLIN B., WESTIN J., *Monoclonal gammopathy — a diagnostic challenge*, Acta Med. Scand., 1983, *214*, 325.

SALANT D. J., MADOI M. P., ADLER S., *Altered glomerular permeability induced in rats by F (ab') abd Fab' antibodies to renal tubular epithelial antigen*, Kidney Int., 1982, *21*, 36.

WALDENSTRÖM J. G., *Benign monoclonal gammopathy*, în: *Hematology*, 3rd ed. (sub red. J. W. Williams), McGraw-Hill, New York, 1983.

K. RINICHIUL ÎN CRIOGLOBULINEMIE

Crioglobulinele (CRG) sînt imunoglobuline caracterizate prin precipitare reversibilă la temperaturi sub 37°C. În 1933, Wintrobe descoperă crioglobuline la un bolnav cu mielom multiplu. Ulterior s-au identificat şi alte tipuri de crioproteine: criofibrinogenul, complexul proteină C reac-

tivă-albumină etc. Extinderea cercetărilor la grupe mari de indivizi a relevat prezența CRG atît la subiecții aparent sănătoși cît și în diverse boli. Crioglobulinele sînt prezente în mod normal în ser sub 80 µg/ml. Totuși, valori de peste 100 µg/ml s-au găsit la 20 % din populația aparent sănătoasă (Brouet și colab., 1974). Frecvența CRG observată în diverse boli este de 35—40 % în LES, 50 % în sclerodermie, 90 % în poliarterita nodoasă cu antigen HBs prezent, 6 % în mielomul multiplu, 10 % în macroglobulinemia Waldenström (Meltzer și colab., 1966; Brouet și colab., 1974; Levo și colab., 1977 b).

Crioglobulinemia simptomatică se întîlnește mai frecvent la femei, în decada a 3-a și a 4-a de viață. Patologia crioglobulinemiilor este în principal determinată de proprietatea CRG de a crește viscozitatea sanguină și de a activa complementul seric. În acest context, rinichiul este frecvent afectat, insuficiența renală fiind principala cauză de deces în crioglobulinemiile esențiale (Meltzer și colab., 1966; Gorevic și colab., 1980; Brouet, 1983).

Etiologia crioglobulinemiei este foarte variată, acest tip de imunoglobuline întîlnindu-se cu o frecvență variabilă în următoarele boli (Invernizzi și colab., 1983; Brouet, 1983):

- Boli infecțioase:

* *Virale*: hepatita acută cu virus B sau non-A non-B, mononucleoza infecțioasă, adenoviroza, infecțiile cu virus citomegalic, rubeola

* *Bacteriene*: infecții streptococice, endocardite, sifilis, lepră

* *Parazitare*: malarie, toxoplasmoză, echinococoză, schistosomiază,

* *Fungice*: coccidoidomicoză

- Vasculitele din LES, scleroză sistemică progresivă, poliarterita nodoasă, sindrom Sjögren, boala Behcet, purpură Schönlein-Henoch, polimiozită, poliartrita reumatoidă, spondilita anchilopoietică.

- Boli limfoproliferative: macroglobulinemia Waldenström, mielomul multiplu, limfoame, leucemia limfatică cronică

- Boli hepatice cronice: hepatita cronică agresivă, ciroză hepatică activă

- Diverse: sarcoidoză, fibroze pulmonare, tiroidită autoimună Hashimoto

- Crioglobulinemia familială

- Crioglobulinemia esențială (CRGE).

Frecvența crioglobulinemiilor esențiale, în cadrul crioglobulinemiilor, este de 16—57 % (Franklin, 1980). După o perioadă de urmărire de 8—17 ani, 40 % din crioglobulinemiile esențiale rămîn mai departe fără cauză precizată. Restul de 60 % sînt în 3/4 din cazuri boli hepatice cronice, iar în 1/4 din cazuri sindroame limfoproliferative cu agresivitate redusă (Gorevic și colab., 1980).

Patogeneză. După structura CRG, crioglobulinemiile sînt de trei tipuri: tipul I, cu CRG simple formate dintr-o singură Ig, a unei singure clase;

tipul II, cu CRG mixte monoclonale formate din două Ig, dintre care una monoclonală, și tipul III, cu CRG mixte policlonale formate din două Ig, ambele policlonale (Brouet și colab., 1974). Clasificarea oferă avantajul orientării rapide în diagnosticul etiologic și tratament.

Tipul I de crioglubulinemie reprezintă 25 % din totalul crioglobulinemiilor și este în principal asociat bolilor limfoproliferative. Concentrația CRG este de regulă ridicată (1—20 mg %), cu precipitare rapidă sub formă de flocoane sau cristale. CRG de tip I sînt Ig monoclonale, reprezentate în majoritatea cazurilor de IgM sau IgG și, rar, de IgA (Brouet, 1983). Nu s-au constatat modificări de formă, dimensiuni, sarcină electrică sau în secvența de aminoacizi care să explice fenomenul de crioprecipitare. CRG de tip I cresc în mod deosebit vîscozitatea sîngelui și produc sindrom hemoragipar, fenomen Raynaud, tromboze arteriolare, necroze și ulcerații distale, insuficiență cardiacă congestivă, tulburări neurologice centrale și de vedere (Brouet și colab., 1974). Renal s-au observat depozite intracapilare, formate din paraproteine agregate (Adam și colab., 1973). Întrucît CRG de tip I activează slab complementul seric, vasculita nu este frecventă.

Tipurile II și III de crioglobulinemie sînt cele cu CRG structural *mixte* (CRGM), formate din două Ig, dintre care una este IgM sau IgG cu activitate antiglobulinică (factor reumatoid), iar cealaltă este IgG sau IgA cu rol de antigen. Cele două Ig sînt reunite între ele prin legături necovalente, rapid disociate de soluții de uree, acid acetic 0,1 M, dodecilsulfat de sodiu etc. (Franklin, 1980). Componentul crioprecipitabil din sistem este reprezentat de factorul reumatoid. Crioprecipitarea se produce numai după ce factorul reumatoid s-a cuplat cu fragmentul Fc al IgG. Viteza de reacție dintre factorul reumatoid și IgG crește considerabil dacă IgG fixează în prealabil un antigen oarecare (ADN nativ, antigen HBs etc.). Antigenul fixat relevă la nivelul fragmentului Fc al IgG sau IgA determinanții specifici factorului reumatoid (Roberts și Lewis, 1978).

Tipul II de crioglobulinemie constituie 25 % din totalul acestor boli și se observă mai frecvent în cadrul afecțiunilor limfoproliferative. În cadrul tipului II, factorul reumatoid este monoclonal, reprezentat la același individ printr-o singură clasă de Ig: IgM 90 %, IgG 10 %, IgA rar. Cantitatea de CRG este crescută (1—5 mg %), cu precipitare rapidă de tip floconos. Simptomatologia clinică este asemănătoare cu aceea din tipul I de crioglobulinemie, cu deosebirea că, în tipul II, incidența vasculitei este mai mare datorită activării mai frecvente a complementului seric de către factorul reumatoid crioprecipitabil. În contrast cu factorul reumatoid clasic, factorul reumatoid crioprecipitabil este un bun activator al complementului seric (Gamble și Ruggles, 1978).

Tipul III de crioglobulinemie reprezintă 50 % din totalul acestor îmbolnăviri și este întîlnit în cadrul bolilor infecțioase, vasculitelor sistemice, bolilor hepatice cronice, fibrozelor pulmonare, sarcoidozei etc. (Turkington și Buckley, 1966; Levo și colab., 1977 b; Scarlett și colab., 1979). Spre deosebire de tipul II de crioglobulinemie, în tipul III factorul reumatoid este policlonal. Cantitatea de CRG este mică, sub 1 mg %, cu precipitare lentă sub formă de gel. Din acest motiv, fenomenele de hipervîscozitate sanguină sînt rar întîlnite. CRG de tipul III activează

energic ambele căi ale complementului seric, astfel încît simptomatologia clinică este dominată de vasculita sistemică, cu determinări cutanate, sinoviale, pulmonare, intestinale, renale, nervoase centrale şi periferice.

În 40—50% din cazuri, etiologia crioglobulinemiilor mixte rămîne neprecizată, formînd grupul aşa-ziselor *crioglobulinemii mixte esenţiale* care este caracterizat clinic prin triada : artralgii, purpură, afectare renală şi reprezintă peste 3/4 din totalul crioglobulinemiilor esenţiale (Meltzer, şi colab., 1966).

Vasculita crioglobulinemică are caracter acut şi necrozant şi este mediată de complexe imune. La nivelul arteriolelor din derm, plămîn, rinichi etc., s-au evidenţiat, în microscopie electronică, depozite electronodense cu aspect de complexe imune (Franklin, 1980). Utilizîndu-se seruri specifice marcate cu fluoresceină, s-a constatat că depozitele conţin IgM, IgG, C_{1q} şi C_4 (Kohler şi colab., 1974). Deoarece complexele imune suprasaturează sistemul reticuloendotelial, în unele cazuri de crioglobulinemie mixtă *clearance*-ul reactanţilor imuni este scăzut, iar în ser sînt prezente complexe imune circulante (Tarantino şi Ponticelli, 1982).

Studii analitice au demonstrat că crioglobulinele mixte sînt complexe imune. Anticorpul din sistem este reprezentat de factorul reumatoid crioprecipitabil. Antigenul diferă după boala de bază. Imunohistochimic s-a stabilit că crioglobulinele din LES au ADN nativ dublu-catenar în concentraţii de peste 100 ori mai mari faţă de acelea din ser, în timp ce, la bolnavii cu poliarterită nodoasă şi hepatită acută virală în antecedente, s-a găsit antigen HBs, iar în cazurile cu mononucleoză infecţioasă antigen viral Epstein-Barr (Kohler şi colab., 1974 ; Levo şi colab., 1977 a ; Roberts şi Lewis, 1978). Cu ajutorul serurilor anticomplementare, s-a reuşit identificarea C_{1q} şi C_4 în structura unor crioglobuline mixte (Gorevic şi colab., 1980 ; Invernizzi şi colab., 1983). Lipsa de concordanţă observată în unele cazuri de crioglobulinemie, între nivelul complementului total seric şi afectarea renală, a fost explicată prin deosebirea dintre temperatura optimă de activare a complementului total seric şi temperatura de crioprecipitare. S-a constatat că, la temperaturi sub 30°C, C_3-convertaza este inactivă, astfel încît, în unele nefropatii crioglobulinice, C_{1q} şi C_4 sînt scăzuţi, iar C_3 normal (Tarantino şi Ponticelli, 1982).

Determinismul anticorpilor IgM antiglobulinici nu este cunoscut. După unii autori, expuneri repetate la diverse antigene favorizează la un moment dat apariţia de IgG defective cu putere antigenică. După alţi autori, tulburări de imunoreglare congenitale sau cîştigate produc dereprimarea unor clone autoreactive normal interzise cu formarea de IgM antiglobulinice (Franklin, 1980 ; Invernizzi şi colab., 1983). În sfîrşit, mutaţii întîmplătoare pot genera IgM cu activare antiglobulinică.

Analiza calitativă a CRG n-a elucidat de ce unele imunoglobuline precipită la temperaturi sub 37°C. Cu toate acestea s-a observat că printre crioglobulinele monoclonale de tip I, IgM are mai frecvent lanţuri uşoare de tip K, iar IgG aparţine subclasei IgG_3, în timp ce în crioglobulinele mixte de tip III s-au găsit ocazional IgM cu lanţuri uşoare cu un conţinut redus de serine şi gruparea polizaharidică săracă în acid sialic (Brouet, 1983). În contrast cu factorul reumatoid clasic, factorul reumatoid crioprecipitabil prezintă diverse anomalii la nivelul fragmentului Fab şi spectrul de activitate restrîns exclusiv la Ig autoloage (Franklin, 1980).

Reacţia de crioprecipitare este dependentă de cantitatea de CRG şi de proprietăţile fizicochimice ale serului. S-a constatat că, cu cît cantitatea de crioglobuline este mai mare, cu atît viteza reacţiei de crioprecipitare este mai ridicată, iar temperatura prag de precipitare mai apropiată de temperatura corpului (Tarantino şi Ponticelli, 1982). Fibronectinul stimulează crioprecipitarea în timp ce hipersmolaritatea, agenţii reducători, alchilanţii, pH-ul mai mic de 6 sau mai mare de 8 inhibă fenomenul de crioprecipitare (Brouet, 1983).

Tablou clinic. Manifestările observate în crioglobulinemie sînt determinate în principal de creşterea viscozităţii sîngelui şi de vasculită, la care se asociază simptomatologia bolii de bază. În tipul I şi II de crioglobulinemie, predomină simptomatologia sindromului de *hiperviscozitate sanguină*: cefalee, ameţeli, tulburări de conştienţă şi vedere, dispnee, hemoragii etc. În tipul III de crioglobulinemie, tabloul clinic este dominat de *vasculita sistemică*, cu determinări cutanate, articulare, pulmonare, miocardice, intestinale, renale, nervoase centrale şi periferice. Vasculita cutanată are caracter leucocitoclastic şi este prezentă la 65—70% din cazuri (Brouet, 1983). Aspectele clinice cele mai frecvente sînt de purpură nepruriginoasă, urticarie la frig, fenomen Raynaud, *livedo reticularis*, ulceraţii şi necroze localizate preponderent la nivelul extremităţilor inferioare (Franklin, 1980). Peste 60% din cazuri au artralgii, majoritatea fără artrită. Afectarea pulmonară se exprimă clinic prin crize de dispnee şi *wheezing* şi hipertensiune arterială pulmonară. Leziunile coronariene sînt localizate distal, la nivelul arterelor coronare mici, cu calibrul sub 1 mm. 15—25% dintre bolnavii cu crioglobulinemie mixtă au dureri abdominale, prin afectare peritoneală sau vasculită mezenterică. Tulburările neurologice periferice sînt prezente la 20—25% din cazuri şi au aspect de polinevrită senzitivomotoare (Brouet, 1983). Bolnavii cu crioglobulinemie mixtă esenţială sînt caracterizaţi clinic prin purpură, artralgii şi nefrită, în absenţa unei boli clinic conturate.

Investigaţii complementare. Examenele de laborator urmăresc să confirme prezenţa CRG şi să precizeze tipul, etiologia şi determinările viscerale. Prin monitorizarea nivelului de CRG, se poate aprecia răspunsul terapeutic şi evoluţia bolii.

Pentru a exclude reacţiile fals-pozitive, sîngele este recoltat la 37°C şi defibrinat. Serul este conservat 7—10 zile la temperaturi de 0°C, întrucît unele crioglobuline precipită lent şi la temperaturi scăzute. Crioglobulinele sînt dozate la 4°C, în criocrit, iar tiparea se realizează prin dublă imunodifuzie, imunodifuzie radială Mancini, ultracentifugare analitică în gradient de densitate sau imunoelectroforeză. În mod orientativ, CRG cu titru mare, de peste 1—3 mg%, cu precipitare rapidă şi de tip floconos, aparţin tipului I sau II de crioglobulinemie, secundare unor boli limfoproliferative. Crioglobulinele reduse cantitativ, sub 1 mg%, cu precipitare lentă, fac parte mai frecvent din tipul III de crioglobulinemie.

Majoritatea cazurilor de crioglobulinemie au anemie normocromă, normocitară. VSH-ul este constant crescut peste 80—100 mm/1 oră. În tipul I şi II de CRG, hipergamaglobulinemia este de tip monoclonal, în timp ce în tipul III este de tip policlonal. Factorul reumatoid este prezent mai frecvent în tipul III de CRG, iar nivelul C_{1q} şi C_4 este scăzut, îndeosebi în formele cu afectare renală.

Diagnosticul de crioglobulinemie se pune prin demonstrarea precipitării reversibile a imunoglobulinelor la temperaturi mai mici de 37°C. Diagnosticul este sugerat de precipitarea serului sub 37°C la pacienţii cu nefrită, artralgii şi purpură declivă, provocată sau agravată de frig, sau care au boli infecţioase, hepatice cronice, limfoproliferative, vasculite sistemice etc. *Întrucît crioglobulinele sînt un epifenomen, depistarea bolii de bază este necesară.*

Diagnosticul diferenţial se face cu alte criopatii (criofibrinogenemia, crioalergia, boala Raynaud etc.), cu acrocianoza, ergotismul, purpurele trombocitare (purpura trombotică trombocitopenică, purpura trombocitopenică idiopatică, diverse trombocitopenii etc.) sau vasculare (purpura Henoch-Schönlein etc.).

MANIFESTĂRILE RENALE

Afectarea renală ocupă un loc important în crioglobulinemii. Pe intervale scurte de urmărire, frecvenţa afectării renale în crioglobulinemia mixtă esenţială variază între 8 şi 58% (Tarantino, 1982). Frecvenţa modificărilor renale este şi mai mare în crioglobulinemiile secundare vasculitelor sistemice. Dintre bolnavii cu glomerulopatie primitivă, 10—12,5% au CRG (Brouet şi colab., 1974). Se apreciază că principala cauză de deces în crioglobulinemia mixtă esenţială este insuficienţa renală (Adam şi colab., 1973).

Morfopatogeneză. Principalele modificări renale care se recunosc în crioglobulinemie sînt trombii proteici şi glomerulonefrita.

Trombii proteici sînt prezenţi îndeosebi în crioglobulinemiile monoclonale tip I şi II mixt. Trombii rezultă prin precipitarea intravasculară a imunoglobulinelor şi secundar obstruează complet capilarele glomerulare şi vasele mici intrarenale (capilarele intratubulare). În fazele avansate, ca urmare a unor episoade repetate de tromboze intravasculare, se dezvoltă leziuni de nefrită interstiţială cronică nedestructivă. Deoarece, în crioglobulinemia mixtă de tip III şi mixtă esenţială, nivelul CRG este redus (sub 1 mg%), precipitările proteice intravasculare sînt rare.

În imunofluorescenţă, s-a demonstrat prezenţa de IgM, IgG şi C_3, atît în coagulii intracapilari, cît şi de-a lungul membranelor bazale capilare.

În microscopie electronică, se confirmă aspectul trombilor proteici din microscopia optică.

Glomerulonefrita este prezentă în peste o treime din totalul cazurilor de crioglobulinemie. Frecvenţa glomerulonefritei este sensibil mai mare în crioglobulinemiile mixte, îndeosebi tip III policlonală, şi în crioglobulinemia mixtă esenţială unde atinge o prevalenţă de 50% (Tarantino şi Ponticelli, 1982). În crioglobulinemia mixtă esenţială, leziunile renale au preponderent aspectul de glomerulonefrită proliferativă difuză sau focală, cu glomerulonefrită extracapilară şi semilune epiteliale în 50% din cazuri. Ocazional, s-au descris glomerulonefrite membranoproliferative şi membranoase (Brouet, 1983; Kohler şi colab., 1974).

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile glomerulare se produc prin complexe imune circulante depuse glomerular în cadrul vasculitei sistemice (Gamble şi Ruggles, 1978). Prin imunofluorescenţă s-au evidenţiat depozite granulare cu dispoziţie discontinuă formate din IgM, IgG, C_{1q} şi C_4 (Adam şi colab., 1973). Examenul în microscopie electronică a relevat prezenţa unor structuri cristaline în depozitele depuse membranar sau submembranar (Franklin, 1980). Analiza imunohistochimică a eluatului glomerular prelevat de la bolnavii cu nefropatie lupică şi crioglobulinemie prezentă a demonstrat existenţa IgM cu proprietăţi de factor reumatoid, IgG, C_{1q} C_4 şi ADN nativ dublu-catenar (Roberts şi Lewis, 1978; Franklin, 1980). Totodată, în unele cazuri de nefropatie crioglobulinemică, s-au găsit complexe imune circulante, nivelul C_{1q} şi C_4 scăzut prin consum şi capacitatea de epurare a reactanţilor imuni de către sistemul reticuloendotelial pasager scăzută (Gamble şi Ruggles, 1978; Lockwood şi colab., 1979).

Vasele mici intrarenale prezintă, mai ales la bolnavii cu crioglobulinemie mixtă şi antigen HBs prezent, necroze fibrinoide parietale cu extravazări eritrocitare şi infiltrat inflamator perivascular format din plasmocite şi leucocite (Levo şi colab., 1977). Uneori s-au constatat leziuni tubulointerstiţiale cu acidoză tubulară secundară, provocate de trombii proteici intracapilari sau vasculita capilarelor peritubulare (Lo Spalluto şi colab., 1962).

Tablou clinic. Proteinuria este cel mai frecvent şi precoce semn de afectare renală. Se apreciază că 65—80% dintre bolnavii cu crioglobulinemie au proteinurie şi că 10—15% dintre cazuri au sindrom nefrotic la debut (Franklin, 1980; Brouet, 1983). Hematuria izolată sau asociată proteinuriei este prezentă la peste 50% din cazuri (Meltzer şi colab., 1966; Tarantino şi Ponticelli, 1982). Hipertensiunea arterială se întîlneşte la 50—68% din bolnavii cu crioglobulinemie mixtă esenţială, dintre care 10—15% au o evoluţie rapid progresivă, iar 10% insuficienţă renală acută (Franklin, 1980; Brouet, 1983). Evoluţia afectării renale, în crioglobulinemia mixtă, este variabilă şi impredictibilă; 30% din cazuri prezintă remisiuni complete sau parţiale, 30% evoluţie torpidă, 20% acutizări cu sindrom nefrotic sau nefritic, 20% insuficienţă renală cronică, dintre care 1/5 au nevoie de dializă cronică (Tarantino şi Ponticelli, 1982). Edemele sînt prevăzute la 30—40% din cazuri. Ocazional s-a observat insuficienţă tubulară cu acidoză secundară (Lo Spalluto, 1962).

Explorări complementare. Hematuria, leucocituria şi cilindruria (granuloşi, hialini) sînt prezente la 60—75% din cazurile de crioglobulinemie mixtă esenţială. Proteinuria a fost înregistrată la 65—80% din cazuri, iar sindromul nefrotic în 15—20% din cazuri. Nivelul C_{1q} şi C_4 este scăzut în crioglobulinemiile cu afectare renală. În 10—15% din cazuri sînt prezente complexe imune circulante.

Prognosticul crioglobulinemiilor este în principal determinat de boala de bază, tipul şi cantitatea de crioglobuline, de prezenţa afectării renale etc. Bolnavii cu crioglobulinemie monoclonală şi nivel redus de crioglobuline dezvoltă rar afectare renală şi răspund bine terapeutic, cu retrocedarea modificărilor renale (Brouet, 1983).

Afectarea renală este frecventă în crioglobulinemiile mixte policlonale, chiar dacă nivelul CRG este redus. Afectarea renală scade la jumătate speranţa de viaţă a bolnavilor cu crioglobulinemie mixtă esenţială, cu o durată medie de supravieţuire de 22—23,5 luni de la depistarea modificărilor renale (Franklin, 1980). Creşterea tensiunii arteriale diastolice peste 120 mmHg şi insuficienţa renală rapid progresivă agravează în mod semnificativ prognosticul. Nivelul complementului seric şi cel al complexelor imune circulante nu corelează cu prezenţa afectării renale sau cu evoluţia crioglobulinemiilor (Tarantino şi Ponticelli, 1982).

Tratamentul crioglobulinemiilor vizează suprimarea sintezei de CRG, îndepărtarea CRG deja existente, contracararea inflamaţiei.

— În crioglobulinemiile secundare, tratamentul bolii de bază reduce sinteza de CRG. Cele mai bune rezultate se obţin în crioglobulinemiile secundare bolilor infecţioase bacteriene şi parazitare, unde asanarea chirurgicală a focarului septic şi chimioterapia antiinfecţioasă poate suprima sinteza de CRG. În bolile limfoproliferative, polichimioterapia secvenţială cu Vincristin, Melphalan, Mustin, Adriamicină, Bleomycine, Ciclofosfamidă, Procarbazină, Prednison sub forma protocoalelor MOPP *, COPP ** BACOP *** etc. şi iradierea reduc masa de celule proliferante şi nivelul seric de CRG.

— În crioglobulinemiile mixte esenţiale s-au obţinut rezultate satisfăcătoare cu asocierile: Prednison 1—1,5 mg/kg-corp/zi, zilnic, şi Ciclofosfamidă 100—150 mg/zi, zilnic, 3—6 luni, sau Prednison în aceeaşi doză şi Clorambucil (Leukeran) 4—6 mg/zi zilnic, timp de 2—5 luni. După 14—21 zile, cantitatea de Prednison este redusă progresiv cu 10% săptămînal pînă la 10 mg/zi, doză care este menţinută timp de 5—6 luni. În perioada tratamentului cu Ciclofosfamidă şi Clorambucil, se monitorizează hemograma şi se tratează prompt şi energic orice infecţie intercurentă.

Bolnavii cu nivel ridicat de CRG şi sindrom de hipervîscozitate prezent sînt supuşi de urgenţă la mai multe şedinţe de plasmafereză. Ţinînd seama de timpul de înjumătăţire scurt al IgM şi efectul de *rebound* al sintezei de CRG, plasmafereza trebuie repetată frecvent şi însoţită de tratament imunosupresiv. Plasmafereza este grevată de caracterul pasager al rezultatelor şi riscul crescut al suprainfecţiilor.

Tratamentul cu D-penicilamină nu a dat rezultate convingătoare în crioglobulinemii.

Bolnavii cu afectare renală şi hipertensiune arterială sînt trataţi intensiv cu inhibitori de angiotensinconvertază (Captopril, 100—150 mg/zi) betablocanţi (Propanolol 80—120 mg/zi), Hipopresol (75—150 mg/zi) sau α-metil-DOPA (500—1 000 mg/zi) şi diuretice de ansă (Lasix 40—120 mg/zi). Formele avansate de insuficienţă renală sînt dializate cronic pînă la asigurarea unui transplant renal.

---

* Mustin (azotiperită)+Oncovine (Vincristine) + Procarbazină (Natulan) + Prednison.

** Ciclofosfamidă + Oncovine + Procarbazidă + Prednison

*** Bleomycine + Adriamycine + Ciclofosfamidă + Oncovine + Prednison.

Bibliografie

ADAM C., MOREL-MOROGER L., RICHET G., *Cryoglobulins in glomerulonephritis not related to systemic disease*, Kidney Inter., 1973, *3*, 334.

BROUET J. C., CLAUVEL J. P., DANON F., *Biological and clinical significance of cryoglobulins*, Amer. J. Med., 1974, *57*, 775.

BROUET J. C., *Les cryoglobulinémies*. Presse Méd., 1983, *47*, 2991.

FRANKLIN E. C. : *Cryoproteins*, in : *Clinical Immunology* (sub red. Ch. W. Parker), Saunders, Philadelphia, 1980.

GAMBLE C. N., RUGGLES S. W., *The immunopathogenesis of glomerulonephritis associated with mixed cryoglobulinemia*, New Engl. J. Med., 1978, *299*, 81.

GARCIA-FUENTES M., CHANTLER C., WILLIAMS D. G., *Cryoglobulinemia in Henoch-Schönlein purpura*, Brit. Med. J., 1977, *2*, 163.

GOREVIC P. A., KASSAB H. J., LEVO Y., *Mixed cryoglobulinemia : clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients*, Amer. J. Med., 1980, *69*, 287.

INVERNIZZI F., GALI M., SERINO G., *Secondary and essential cryoglobulinemias*, Acta Hematol., 1983, *70*, 73.

KOHLER P. F., CRONIN R. E., HAMMOND W. S., *Chronic membranous glomerulonephritis caused by hepatitis B antigen-antibody complexes*, Ann. Intern. Med., 1974, *81*, 448.

LEVO Y., GOREVIC P. D., KASSAB H. J., *The association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia*, New Engl. J. Med., 1977, *296*, 1501 (a).

LEVO Y., GOREVIC P. D., KASSAB H. J., *Liver involvement in the syndrome of mixed cryoglobulinemia*, Ann. Int. Med., 1977, *87*, 282 (b).

LOCKWOOD C. M., WORLLEDGE S., NICHOLAS A., *Reversal of impaired splenic function of plasma exchange*, New Engl. J. Med., 1979, *200*, 524.

LO SPALLUTO J., DORWARD B., MILLER W., *Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macrogblobulin and 7S gammaglobulin*, Amer. J. Med., 1962, *32*, 142.

MELTZER M., ELIAS K., KLUSKEY R. T., *Cryoglobulinemia : a clinical and laboratory study*, Amer. J. Med., 1966, *40*, 837.

MELTZER M., FRANKLIN E. C., *Cryoglobulinemia, a study of 29 patients*, Amer. J. Med. 1966, *40*, 828.

ROBERTS L. J., LEWIS J. E., *Identification of antinative DNA antibodies in cryoglobulinemia states*, Amer. J. Med., 1978, *65*, 437.

SCARLETT J. A., KISTNER M. L., YOUNG L. C., *Behcet syndrome : report of a case associated with pericardial effusion and cryoglobulinemia treated with indomethacin*, Amer. J. Med., 1979, *66*.

TARANTINO A., PONTICELLI C., *Kidney involvement in essential cryoglobulinemia*, in : *The Kidney and Rheumatic Disease* (sub red. Bacon P. A. and Hadler N. M.), Butterworths, London, 1982.

TURKINGTON R. W., BUCKLEY C. E., *Macroglobulinemia and sarcoidosis*, Amer. J. Med., 1966, *40*, 156.

WEGER O., MUSTAKALLIO K. K., RASANEN J. A., *Mixed IgA-IgG cryoglobulinemia : immunological study and case of 3 patients*, Amer. J. Med., 1968, *44*, 179.

L. RINICHIUL ÎN BOLILE MUSCULARE

Într-o serie de boli musculare, care se însoțesc de mioglobinurie, pot apărea complicații renale, uneori grave.

Liza celulelor mușchilor scheletului (rabdomioliza) a fost legată în trecut numai de traumatisme cu zdrobiri musculare, în timp ce în prezent se cunosc numeroase cauze netraumatice care pot fi asociate cu rabdomioliză și mioglobinurie.

Cauzele rabdomiolizei pot fi multiple (Knochel, 1976; Fraisse și Vachon, 1981; Honda, 1983; Glassock, 1984):

- *Traumatice*: sindrom de strivire; arsuri
- *Netraumatice*:

— miopatii *ereditare* (prin deficit de fosforilare = boala MacArdle; deficit de fosfofructokinază sau lacticodehidrogenază);

— miopatii *cîştigate* (miopatie alcoolică, dermatomiozită, polimiozită);

— rabdomioliză *de efort şi de hipertermie* (prin efort muscular, crize convulsive, *delirium tremens*, şoc electric, şoc termic, febră înaltă ş.a.);

— rabdomioliză *metabolică* (prin hipokaliemie, hipomagneziemie, hipofosforemie, acidoză diabetică, comă hiperosmolară ş.a.);

— rabdomioliză *toxică* (prin ingestie abuzivă de heroină, amfetamine, clofibrat, barbiturice, amfotericină B, etilenglicol, izopropilalcool, venin de şarpe ş.a.). Dintre cauzele netraumatice ale rabdomiolizei, cele mai frecvent întîlnite sînt abuzul de narcotice, sedative şi respectiv alcool. Celelalte cauze sînt mai rar incriminate;)

— rabdomioliză *infecţioasă* (în leptospiroză, tetanos, viroze gripale, herpetice, coxsackie ş.a.)

- *Idiopatice.*

Patogeneza rabdomiolizei nu este bine precizată. Factorul principal pare să fie reprezentat de tulburarea furnizării de energie către celulele musculare, cel mai probabil prin ineficienţa irigaţiei sanguine locale (Bogaerts şi colab., 1982).

În multe cazuri, factorul declanşator metabolic (hipokaliemia, deshidratarea sau acidoza) sau toxic se suprapune pe un deficit preexistent al capacităţii de utilizare a substratelor energetice în muşchi. Rezultatul este o alterare a proceselor chimice care menţin integritatea membranei musculare, permiţînd ieşirea constituenţilor celulari în circulaţie şi favorizînd apariţia necrozei celulare (Honda, 1983).

Tablou clinic. Rabdomioliza apare rareori ca un proces brutal, cu necroză musculară, care poate duce la moarte prin hiperpotasemie, oprirea cordului şi paralizia muşchilor respiratori. Mai deseori, mioliza este discretă, uneori asimptomatică, fiind evidenţiată doar de creşterea enzimelor musculare serice.

Tabloul clinic este dominat de atingerea musculară manifestată prin: crampe musculare spontane sau declanşate de palpare, localizate de obicei la rădăcina extremităţilor superioare şi/sau inferioare; dureri, redoare, slăbiciune musculară şi impotenţă funcţională; tumefierea muşchilor care sînt duri şi sub tensiune în loja aponevrotică. La nivelul tegumentelor supraiacente, pot apărea echimoze, leziuni buloase sau flictene. Uneori sînt interesaţi muşchii respiratori, cu insuficienţă respiratorie acută necesitînd respiraţie asistată. Alteori este interesat şi miocardul, mai ales în intoxicaţia alcoolică sau în hiperpotasemie. Apare de asemenea diminuarea pînă la dispariţie a reflexelor osteotendinoase. Mai rareori survin hemi- sau tetrapareze, pînă la paralizii musculare.

Examenele complementare arată în mod caracteristic creşterea enzimelor musculare : GOT, GPT, dar mai ales a creatinfosfokinazei (CPK), lacticodehidrogenazei (LDH) şi aldolazei. În ser, se poate determina, prin metode imunologice, creşterea mioglobinei. De asemenea se mai pot evidenţia diverse tulburări hidroelectrolitice şi anomalii electromiografice (Saltissii şi colab., 1984).

MANIFESTĂRILE RENALE

Rabdomioliza netraumatică poate produce mioglobinurie şi insuficienţă renală acută în diverse condiţii clinice şi ar explica 5–7% din toate cazurile de insuficienţă renală acută (Falk şi colab., 1973).

O manifestare renală caracteristică rabdomiolizei este culoarea închisă a urinilor care este dată de prezenţa mioglobinuriei. Prezenţa mioglobinuriei impune diferenţierea de hematurie sau hemoliză. Aceasta se realizează prin evidenţierea mioglobinei prin metode spectrofotometrice, imunochimice sau prin electroforeză. Termenul de „rabdomioliză" este mai adecvat, deoarece aceasta poate exista în absenţa unei mioglobinurii vizibile.

Cea mai severă complicaţie a rabdomiolizei este insuficienţa renală acută. Aceasta se produce drept consecinţă a mioglobinuriei, deşi pot să intervină şi alţi factori celulari musculari. Există trei mecanisme care pot explica apariţia insuficienţei renale acute la bolnavii cu mioglobinurie :

— precipitarea mioglobinei în lumenul tubular şi obstrucţia tubulară consecutivă prin cilindri de mioglobină ;

— diminuarea fluxului sanguin renal şi reducerea severă a ratei de filtraţie glomerulară, care ar surveni înaintea apariţiei cilindrilor mioglobinici ;

— alterarea toxică directă a epiteliului tubular care poate merge pînă la necroză tubulară (Knochel, 1976 ; Wattel şi colab., 1978 ; Brun-Buisson şi colab., 1979).

Morfopatologie. În cazurile de insuficienţă renală acută produsă prin rabdomioliză netraumatică, modificările renale sînt acelea de necroză tubulară acută. În numeroase zone, tubii renali apar dilataţi, cu epiteliul turtit şi atrofic, iar citoplasma celulelor tubulare apare vacuolară. Pe alocuri, epiteliul tubular este complet dispărut. Se observă numeroşi cilindri granulari sau fibrilari în lumenul tubilor. Interstiţiul este edematos, infiltrat cu polimorfonucleare neutrofile, iar pe alocuri cu zone de fibroză. Arteriolele şi glomerulii nu prezintă modificări. În unii cilindri tubulari, se poate evidenţia în imunofluorescenţă prezenţa de IgA.

Tabloul clinicobiologic este acela al unei insuficienţe renale acute, oligoanurice sau, alteori, cu diureză păstrată, care are însă o serie de particularităţi :

— hipertensiune extrem de severă şi retenţie azotată rapid progresivă, ambele datorate unei distrucţii tisulare masive ;

— azotemie cu creşterea disproporţionat de mare a creatininei serice în raport cu concentraţia ureii sanguine ;

— hiperuricemie marcată, disproporţionat crescută faţă de nivelul retenţiei de uree, drept urmare a unui catabolism hepatic crescut al nucleoproteinelor eliberate din muşchi (Pariente şi colab., 1983).

Există şi tulburări marcate ale metabolismului fosfocalcic cu hiperfosfatemie, caracterizate printr-o hipocalcemie severă în faza iniţială a insuficienţei renale acute. Ulterior, în cursul evoluţiei insuficienţei renale acute, apar semne sugestive de hiperparatiroidism (hipercalcemie cu hipocalciurie, asociate cu hipofosfatemie şi fosfaturie). Aceste date sugerează o hipersecreţie tranzitorie de parathormon. În insuficienţa renală acută de altă etiologie, poate surveni hipercalcemia în faza de reluare a diurezei, drept consecinţă a deshidratării, dar, spre deosebire de insuficienţa renală acută prin rabdomioliză, fosforul seric este de obicei crescut, iar excreţia calciului în urină mult redusă (Massry şi colab., 1978; Glassock, 1984).

Particularităţile rabdomiolizei şi insuficienţei renale acute consecutive merită a fi reţinute pentru a atrage atenţia, în practică, asupra posibilităţii producerii unei insuficienţe renale acute prin rabdomioliză netraumatică.

Evoluţia unei insuficienţe renale acute prin rabdomioliză nu are particularităţi deosebite faţă de insuficienţa renală acută de altă natură. Trebuie însă avute în vedere riscurile hiperpotasemiei, mai mari decît în alte insuficienţe renale acute şi care necesită dializă zilnică asociată uneori cu dializă peritoneală (Wattel şi colab., 1978; Fraisse şi Vachon, 1981).

În general, **prognosticul** este relativ favorabil faţă de insuficienţa renală acută de alte etiologii. Se înregistrează, totuşi o mortalitate de 20% (Brun-Buisson şi colab., 1979).

Ca **tratament** preventiv se recomandă reechilibrarea volemică şi alcalinizarea. Folosirea precoce a Furosemidului este indicată, reducînd riscul hiperpotasemiei şi diminuînd gravitatea evoluţiei insuficienţei renale acute (Pariente şi colab., 1983).

Bibliografie

BOGAERTS Y., LAMEIRE N., RINGOIR S., *The comportamental syndrome: a serious complication of acute rhabdomyolysis*, Clin. Nephrol., 1982, *17*, 206.

BRUN-BUISSON C., GEORGES C., LE GALL R. J., REGIER B., CARLET J., RAPIN M., *L'insuffisance rénale aiguë au cours des rhabdomyolyses nontraumatiques* Nouv. Presse Méd., 1979, *8*, 3957.

FALK K., REYES A. N., DAVID D. S., HOCHGELERENT E. L., SAKAI S., *Myoglobinuria with reversible acute renal failure*. N.Y. St. J. Med., 1973, *14*, 537.

FRAISSE F., VACHON N., *Les rhabdomyolyses non traumatiques. Une maladie méconnue*, Rev. Prat., 1981, *31*, 735.

GLASSOCK R. J., *Hematuria and pigmenturia*, in: *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock, R. J., eds.), vol. 1, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 414.

GROSSMAN R. A., HAMILTON R. W., MORSE B. W., PEN A. S., GOLDBERG M., *Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure*, New Engl. J. Med., 1974, *291*, 807.

HONDA N., *Acute renal failure and rhabdomyolysis*, Kidney Int., 1983, *23*, 888.

KNOCHEL J. P., *Renal injury in muscle disease*, in: *Kidney in Systemic Diseases* (Suki W. N., Eknoyan G., eds.), John Wiley and Sons, New York, 1976, p. 129.

KOFFLER A., FRIEDLER, R. M., MASSRY S. G., *Acute renal failure due to non-traumatic rhabdomyolysis*, Ann. Intern. Med., 1976, *85*, 23.

Scanned with OKEN Scanner

MASSRY S. G., ARIEFF A. I., COBURN J. W., PALMIERI G., KLEEMAN C. R., *Divalent ion metabolism in patients with acute renal failure. Studies on the mechanism of hypocalcemia,* Kidney Int., 1978, *14*, 245.

NICOLICIOIU M., ROMOŞAN I., *Rabdomioliza acută idiopatică cu insuficienţă renală acută. Observaţii asupra unui caz,* Viaţa Med. 1985.

PARIENTE A. E., NOUEL O., BERNAU J., FRASSES F., DEGOTT C., RUEFF B., *Rhabdomyolyse aiguë des malades alcooliques,* Nouv. Presse Méd., 1983, *12*, 339.

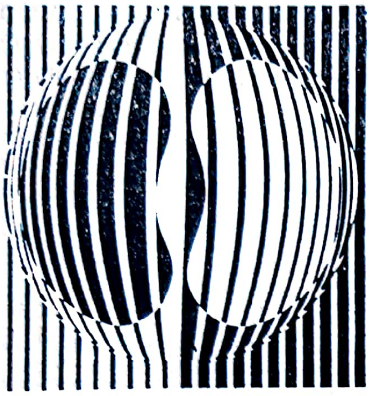
SALTISSI D., PARFREY P. S., CURTIS J. R., GOWER P. E., PHILLIPS M. E., WOODROW D. F., VALKOVA B., PERKIN G. D., SETHI K. T., *Rhabdomyolysis and acute renal failure in chronic alcoholics with myopathy, unrelated to acute alcohol ingestion,* Clin. Nephrol., 1984, *21*, 294.

WATTEL F., CHOPIN C., DUROCHER A., BERZIN B., *Rhabdomyolyses au cours des intoxications aiguës,* Nouv. Presse Méd., 1978, *7*, 2553.

Capitolul 2

A. RINICHIUL ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

RINICHIUL



în bolile de colagen

Lupusul eritematos sistemic (LES) este un sindrom de pierdere a toleranţei imune faţă de propriu (*self*), caracterizat prin apariţia de autoanticorpi, complexe imune şi limfocite T sensibilizate, implicaţi în patogeneza unor leziuni vasculare cutanate, pulmonare, cardiace, renale, nervoase etc., considerate în ansamblul lor ca sugestive pentru definirea bolii.

Afectarea renală joacă un rol determinant în evoluţia şi prognosticul LES. Se apreciază că 55—70% dintre bolnavii cu LES au semne clinice sau biologice de afectare renală şi că, virtual, toate cazurile biopsiate prezintă modificări renale (Appel şi colab., 1978; Adu, 1982; Baldwin, 1983). Insuficienţa renală ocupă primul loc printre cauzele de deces în LES, cu o pondere egală cu a tuturor celorlalte cauze luate la un loc, exceptînd infecţiile (Fang şi colab., 1973; Coplon şi colab., 1983). Deşi în ultimii ani mortalitatea prin insuficienţă renală a scăzut considerabil, datorită aplicării dializei cronice şi transplantării renale, totuşi prognosticul LES a rămas în continuare dependent de gradul de afectare renală (Wallace şi colab., 1982; Cheigh şi colab., 1983).

Incidenţa LES este de 2,6—7,5 cazuri pe an la 100 000 locuitori, cu o prevalenţă de 45—60 cazuri ‰ (Kurland şi colab., 1969; Fessel, 1974). În ultimele decenii, incidenţa şi prevalenţa LES au crescut constant, pe de o parte în mod real, datorită creşterii numărului de noi îmbolnăviri, iar pe de altă parte ca urmare a îmbunătăţirii metodelor de diagnostic şi a sporirii duratei de viaţă a bolnavilor cu LES (Zvaifler, 1981). În prezent, rata de supravieţuire în LES, la 10 ani, depăşeşte 90%, faţă de 40% la 5 ani, în 1953 (Schur, 1983). Femeile sînt de 8—10 ori mai frecvent afectate decît bărbaţii. Incidenţa LES descreşte la femeile hormonal inactive, astfel încît, înainte de menarhă şi după menopauză, raportul femei/bărbaţi scade de la 8—10/1 la 2—3/1 (Maddock, 1965). LES a fost semnalat la toate vîrstele, cu frecvenţă maximă în decada a 3-a şi a 4-a de viaţă. Boala are agregare familială. Prevalenţa LES la rudele bolnavilor este de 3—5% faţă de 0,05% la martori (Arnett şi Schulman, 1976). Populaţia americană de culoare este de 3—4 ori mai frecvent afectată decît restul locuitorilor din S.U.A. (Siegel şi colab., 1970).

Etiologie. Numeroase cercetări sugerează că o serie de factori (genetici, infecţioşi, fizici, chimici, hormonali) sînt implicaţi în patogeneza LES. Nici unul dintre aceştia, însă, luat separat, nu explică suma fenomenelor observate în LES. Boala apare ca rezultat al acţiunii conjugate a mai multor factori, într-o secvenţă imperfect cunoscută. Caracterul eterogen

Scanned with OKEN Scanner

al modificărilor imunologice, histologice, clinice reflectă diversitatea etiologică şi patogenică a bolii, LES fiind probabil un sindrom în cadrul căruia dereglarea mecanismelor de control ale răspunsului imun şi pierderea toleranţei faţă de *self* se realizează pe diferite căi.

• *Factorii genetici* joacă un rol important în patogeneza LES (Walport, 1982; Winchester, 1983; Raveché, 1984). Analiza probabilistică a relevat că numărul minim de gene teoretic implicate în patogeneza LES este de patru, cu mod de transmitere mendelian şi grad de penetranţă redus (Winchester, 1983). Ipotetic, riscul apariţiei LES la descendenţi este de 0,03–0,05. În fapt, descendenţii moştenesc susceptibilitatea şi nu boala însăşi.

Studii epidemiologice au relevat că frecvenţa LES şi cea a dereglărilor imunologice este semnificativ mai mare la rudele bolnavilor cu lupus, comparativ cu martorii. Astfel, prevalenţa LES la consanguinii bolnavilor cu lupus este de 3–5% iar cea a factorului antinuclear de 15–35%, comparativ cu 0,05% şi respectiv 1–2% la probanţi (Barnett, 1969; Arnett şi Schulman, 1976). Concordanţa LES la perechile de gemeni univitelini este de 66%, faţă de 3% la perechile biviteline, diferenţă considerată puternic sugestivă pentru rolul factorului ereditar în raport cu factorii de mediu (Block şi colab., 1975).

Analiza frecvenţei tipului de glicoproteine membranare din clasele I şi II ale sistemului major de histocompatibilitate (MHC), la bolnavii cu lupus şi la martori, a adus noi dovezi asupra participării factorului ereditar în patogeneza LES. Astfel antigenele DR2 şi DR3 aparţinînd clasei a II-a de antigene MHC au o frecvenţă mai mare în LES faţă de martori. Riscul relativ pentru LES al subiecţilor DR2- sau DR3-pozitivi (definit ca probabilitatea purtătorului de marker de a face boala, în raport cu martorul lipsit de marker antigenic) este de 3,73 şi respectiv 3,04 (Reinertsen, 1978; Walport, 1982). Totodată între unele deficite imune cu determinism genetic şi LES s-au observat asocieri statistic mai frecvente decît rezultatul întîmplării. Astfel, 2–4% dintre bolnavii cu LES sînt IgA deficienţi, iar 5–6% heterozigoţi pentru deficitul de C_2 (Glass, 1976; Kim, 1977; Maskart, 1983). Natura acestor asocieri nu este pe deplin cunoscută.

Cercetări recente au stabilit că glicoproteinele claselor I şi II MHC sînt heterodimeri polipeptidici formaţi din două lanţuri inegale unite între ele prin legături necovalente (Marrack, 1986). Glicoproteinele clasei I MHC se găsesc pe membrana majorităţii celulelor şi sînt formate dintr-un lanţ alfa cu greutate moleculară de 44 000 daltoni şi expresie fenotipică extrem de variabilă, datorită numărului mare de alele variante ale locusurilor HLA-A, -B şi -C de pe braţul scurt al cromozomului 6 (fig. 2.1), şi un lanţ beta mai scurt, cu greutate moleculară de 12 000 daltoni şi structură beta-2-microglobulinică codificată pe cromozomul 15 (Tonegawa, 1985).

Glicoproteinele clasei a II-a MHC se întîlnesc la un grup redus de celule (macrofage, limfocite B şi T activate, unele celule endoteliale şi epiteliale, spermatozoid etc.) şi sînt constituite dintr-un lanţ alfa de 50 000 daltoni şi un lanţ beta de 39 000 daltoni, ambele cu polimorfism ridicat şi cu structură controlată de genele locusurilor HLA-DP, -DR şi -DQ de pe braţul scurt al cromozomului 6. Genele sistemului HLA se transmit

codominant (cîte o alelă de la fiecare părinte pentru fiecare locus) și în lincaj dezechilibrat (genele alăturate se transmit mai frecvent împreună decît separat).

Ambele tipuri de glicoproteine acționează ca *receptori* înalt specializați implicați în procesul de recunoaștere restrînsă a antigenului prezentat de macrofage limfocitelor T helper și de recunoaștere restrînsă interlimfocitară (Marrack, 1986). Rolul glicoproteinelor din clasa I MHC de pe membrana limfocitelor T citotoxice este de a restrînge aria de acțiune a limfocitelor numai la grupul de celule care posedă pe lîngă antigen și piesa complementară glicoproteinelor clasei I MHC. În tipul asociativ de recunoaștere, se postulează că antigenul formează un complex cu glicoproteina MHC, în timp ce, în tipul dual, antigenul și glicoproteina MHC rămîn și sînt recunoscute distinct.

Glicoproteinele clasei II MHC restrîng activitatea interlimfocitară astfel încît interacționează numai clonele limfocitare care dețin în același timp antigenul și structura complementară receptorului MHC. În general, celulele T nu răspund — dacă antigenele asociate glicoproteinelor MHC sînt proprii (self-toleranță) sau dacă antigenele se asociază unor glicoproteine MHC de la alte specii — și răspund dacă antigenul este asociat unei glicoproteine MHC proprii sau cînd o glicoproteină MHC străină este singură (rejet de grefă).

Asocierea dintre genele DR2 sau DR3 și LES poate fi expresia unui lincaj dezechilibrat între genele DR2 sau DR3 și alte gene activ implicate în controlul mecanismelor imune (în acest caz genele DR2 sau DR3 jucînd rol de markeri) sau genele DR2 sau DR3 determină conformații ale glicoproteinelor MHC care favorizează fixarea unor antigene virale responsabile ulterior de dereglarea răspunsului imun (Schornfeld, 1984 ; Marrack, 1986). Recent s-au comunicat cazuri de LES la membrii unei familii cu disfuncția epitopului T_4 al limfocitului T helper/inducer (Stohl, 1985).

Întrucît deficitul de C_4, C_2 se asociază tot atît de frecvent cu LES ca și deficitul de C_{1q}, C_{1r}, C_{1s}, C_3, iar cele două categorii de factori recunosc control genetic de pe cromozomi diferiți, rezultă că deficitul unuia dintre factori are rol patogenic și *nu* de marker în LES (Schifferli și colab., 1986). Alterarea căii clasice a complementului predispune la infecții repetate, afectează imunoreglarea și procesul de îndepărtare a complexelor imune. Expunerea cronică la antigene a aparatului imunocompetent determină stimularea nespecifică a limfocitelor B, inclusiv clonelor autoreactive normal interzise (Fournié și colab., 1976). Totodată are loc o suprasaturare a macrofagelor cu complexe imune. Capacitatea de epurare a complexelor imune de către macrofagele splenice este scăzută în LES și se ameliorează în perioadele de remisiune a bolii sau după plasmafereză (Elkon și colab., 1980 ; Jones, 1985). După unii autori, nivelul redus de fagocitoză a macrofagelor splenice este determinat genetic, recunoaște un defect al receptorului Fc de pe macrofag și predispune la afectare renală (Frank și colab., 1979 ; Elkon și colab., 1980 ; Paris și colab., 1981). Studii recente demonstrează că deficitul unuia dintre factorii căii clasice a complementului favorizează apariția conglomeratelor de complexe imune și a leziunilor vasculare prin afectarea procesului de solubilizare și transport al complexelor imune către macrofage spre a fi inactivate (Schifferli și colab., 1986).

Factorii bacterieni. Încercări repetate de a transmite boala sau de a izola un agent patogen în LES s-au soldat cu eșecuri. Totuși, inocularea repetată de antigene bacteriene (lipopolizaharide, endotoxine) la animale de experiență a indus un răspuns autoimun prin stimularea policlonală nespecifică a limfocitelor B, independent de limfocitele T (Fournié și colab., 1976; Parks, 1981).

Factorii virali au fot amplu investigați în LES. Studii de fuziune celulară, cocultivare, încorporare de timidină marcată radioactiv, cît și studii imunohistochimice au demonstrat că incluziunile microtubulare observate în glomeruli, tubi, limfocite nu au origine virală. Aceste structuri conțin glicoproteine, fosfolipide și reprezintă probabil produși de catabolism celular (Phillips, 1976). Titrul ridicat al anticorpilor antivirali (pentru mixovirusuri, parainfluenzae, oncorna, herpes, rujeolic etc.), observat în LES reflectă starea de hiperreactivitate imună nespecifică caracteristică LES, față de antigene atît endogene, cît și exogene. În unele cazuri de LES uman, precum și în lupusul dezvoltat de sușa NZB/NZW de șoarece, s-au identificat în membrana bazală glomerulară antigene virale C-oncorna. Același tip de antigene s-au regăsit și în unele complexe imune fixate glomerular (Christian, 1976; Dixon și colab., 1976). În prezent, virusurile sînt considerate ca sursă exogenă de antigene în formarea de complexe imune sau ca factori implicați în dereglarea mecanismelor de control a răspunsului imun, prin blocarea epitopilor limfocitari.

Diverse *medicamente* au fost incriminate în patogeneza LES *. S-a demonstrat experimental că aminele aromate (Procainamida) și compusul hidroxino (Hidralazina) în concentrație ridicată pot denatura histonele nucleoproteinelor din ADN. Subiecții lent inactivatori, secundar unui deficit microzomal hepatic de acetilare, dezvoltă cu ușurință concentrații ridicate de Procainamidă sau Hidralazină pentru a altera ADN-ul (Reidenberg, 1983). AlfametilDOPA stimulează direct clonele limfocitare autoreactive (Kirtland și colab., 1980). Procainamida și Clorpromazina produc inhibiția limfocitelor T supresoare (T_s) (Ochi și colab. 1982), în timp ce D-Penicilamina crește activitatea limfocitelor T *helper* (T_H) (Schonen și Trentham, 1981; Chalmers și colab., 1982).

Factorii fizici. În 5—12 % din cazuri, debutul sau agravarea LES se asociază cu expunerea la raze ultraviolete (Zvaifler, 1981). Experimental s-a constatat că ADN-ul iradiat cu ultraviolete capătă proprietăți antigenice prin denaturarea nucleoproteinelor.

Întrucît frecvența LES nu este mai mare în zonele geografice cu luminozitate naturală crescută, se consideră că razele ultraviolete nu ocupă un loc important în patogeneza LES.

Hormonii gonadici sînt implicați în controlul răspunsului imun și patogeneza LES. Frecvența LES și caracterele răspunsului imun diferă după sex și se modifică în sarcină sau prin castrare și terapie hormonală substitutivă. Astfel, prevalența LES, la femei și băieți cu sindrom de feminizare Klinefelter (trisomie XXY), este de 8—10 ori mai mare față de

* Allopurinolul, Acebutalolul, Chinidina, Clorpromazina, contraceptivele orale, Fenitoina, Griseofulvina, Hidralazina, Izoniazida, sărurile de litiu, Methysergidul, metiltiouracilul, metildopa, Nitrofurantoina, Practololul, Penicilamina, Procainamida, Penicilina, sărurile de aur, sulfonamidele, Trimethadiona, propiltiouracilul.

bărbați (Zvaifler, 1981). Ovarectomia și administrarea concomitentă de hormoni androgeni la femelele sușei NZB/NZW de șoarece frînează răspunsul autoimun și apariția leziunilor renale, în timp ce castrarea masculilor agravează boala (Rothfield, 1983). Hormonii estrogeni cresc sinteza de imunoglobuline, probabil prin inhibiția limfocitelor T supresoare, și accelerează tranziția de la sinteza exclusivă de IgM la sinteza de IgM și IgG, imunoglobulină cu potențial nefritogen mai mare (Koffler și Kunkel, 1982; Grossman, 1985). Dimpotrivă, hormonii androgeni reduc sinteza de imunoglobuline, stimulează limfocitele T supresoare, cresc *clearance*-ul imun al macrofagelor și sinteza $C_{1INH.\ EST.}$ (Zvaifler, 1981; Brown și colab., 1984). Hormonii gonadici își exercită acțiunea direct sau mediată de factori timici. Macrofagele și celulele timice din matricea reticuloepitelială posedă receptori gonadici specifici (Talal, 1982; Grossman, 1985). Ablația prepubertară a gonadelor crește numărul celulelor timice glucocorticoid-sensibile și sinteza hormonilor timici implicați în procesul de diferențiere a limfocitelor T (Stutman, 1983; Incefy, 1983).

Patogeneză. Prevalența anticorpilor antinucleari într-o populație neselectată aparent sănătoasă este de 1—2% și frecvența lor crește cu vîrsta, după infecții sau intervenții chirurgicale, pînă la 8—10% (Rauch și colab., 1982; Tan 1982). În ser sînt prezente ocazional complexe imune circulante, ca parte dintr-un sistem complex de epurare a organismului de antigene exo- și endogene. Spre deosebire de normal, în LES se observă tipuri și niveluri ridicate de autoanticorpi, complexe imune circulante și limfocite T sensibilizate față de antigenele *self*-ului. Autoanticorpii și limfocitele T sensibilizate sînt expresia dereglării mecanismelor de control ale răspunsului imun cu pierderea toleranței față de *self*.

După Jerne (1985), componentele răspunsului imun sînt conectate și acționează într-o așa-zisă rețea (fig. 2.2). Proprietatea limfocitelor T_{OKT8} supresoare/inhibitoare (T_S) și T_{OKT4} helper/inductoare (T_H) de a se controla reciproc prin bucle *feedback*-negative conferă răspunsului imun un caracter adecvat și previne autoagresiunea imună. Imunizarea față de un antigen oarecare corespunde unui nou echilibru între subpopulațiile limfocitare T_S și T_H, în timp ce toleranța față de *self* și deci lipsa de răspuns autoimun sînt rezultatul supresiei clonelor T_H și B autoreactive de către limfocitele T_S care recunosc *self*-ul (Bell, 1980; Steinberg, 1980). Recunoașterea interlimfocitară și identificarea *self*-ului se efectuează prin receptori membranari înalt specializați controlați genetic (paratopi și epitopi sau glicoproteinele tipului II de antigene MHC) și prin structurile lor complementare (idiotopi sau domeniul hipervariabil Fab al unor imunoglobuline fixate membranar) (fig. 2.3). Conform teoriei lui Jerne, fiecare individ posedă un potențial autoimun latent, neexprimat clinic prin acțiunea clonelor limfocitare T_s care au identificat *self*-ul în cursul ontogenezei.

Pierderea toleranței față de *self* se poate realiza pe mai multe căi. După unii autori, apariția autoanticorpilor în LES este rezultatul unui defect de imunoreglare la nivelul limfocitelor T (Smolen și colab., 1982; Kammer și colab., 1983). Numărul și capacitatea limfocitelor T de a răspunde *in vivo* sau în culturi de țesuturi la stimularea cu diverși agenți mitogeni scade în LES paralel cu evoluția bolii și se reface în perioadele de remisiune ale acesteia (Kammer și colab., 1983; Steinberg, 1980). Prin incubarea limfocitelor T_s, recoltate de la bolnavi cu lupus, cu limfocite B

Scanned with OKEN Scanner

și T_H de la martori și invers, s-a stabilit că în LES numărul și funcția limfocitelor T_S sînt reduse (Moretta și colab., 1977). Totodată s-a precizat că între scăderea numărului de limfocite T_S și gradul de activitate LES există un paralelism, nivelul minim de limfocite T_S corespunzînd unui maxim de activitate LES (Fudenberg, 1980). Utilizîndu-se alternativ plasmă normală și de la bolnavi cu LES activ și inactiv, absorbită și neabsorbită, s-a demonstrat că scăderea numărului de limfocite T_S în LES este determinată de reducerea capacității de generare a linfocitelor T_S prin blocarea și inactivarea precursorilor limfocitelor T_s de către anticorpi antilimfocitari. Cu ajutorul unor seruri marcate cu fluoresceină, s-a stabilit că anticorpii blocanți limfocitari sînt de tip IgM (Paul, 1980).

Reducerea numărului de limfocite T_S facilitează defrenarea limfocitelor T_H, inclusiv a clonelor autoreactive. Secundar se produce o proli-

Tabelul 2.1

Anticorpi întîlniți în LES

I. AUTOANTICORPI INTRACELULARI
- — Nucleari: ADN nativ dublu-catenar
  - ADN monocatenar
  - Antihistone
  - Antiantigen Sm
  - Antiribonucleoproteină nucleară (n-RNP)
- — Citoplasmatici:
  - Antiribonucleoproteină ribozomală (r-RNP)
  - Anti-RNA monocatenar
  - Antiantigene Ro/SSa și La/SSB
- — Nucleolari

II. AUTOANTICORPI ANTICELULARI
- — Cardiaci
- — Neuronali
- — Tireoglobulina
- — Cardiolipina
- — Antieritrocitari
- — Antitrombocitari
- — Antifactori ai coagulării

III. ANTICORPI ANTIVIRALI pentru:
- — Paramyxovirusiri: Influenza, Parainfluenza, Rujeolic, Sincițial respirator
- — Virusuri TOGA: Virusul rubeolic
- — Virusuri herpetice: Herpes simplex, Herpes zoster, virusul Epstein-Barr

ferare și o creștere a funcției limfocitelor B și T citotoxice, cu formarea de autoanticorpi, majoritatea antinucleari și antilimfocitari. Anticorpii antilimfocitari blochează receptorii limfocitelor T_H, astfel încît limfocitele B vor activa necontrolat în regim autonom cu generarea unui spectru larg de anticorpi, față de antigene atît endogene cît și exogene (tabelul 2.1). O parte dintre autoanticorpii formați intră în structura unor complexe imune, eventual cu potențial flogistic, alții dețin proprietăți nemijlocit citotoxice, iar o a treia categorie mediază activitatea citotoxică a limfocitelor T. Prin blocarea limfocitelor T de către anticorpii antilimfocitari, se închide o buclă patogenică care asigură la acest nivel autoîntreținerea disfuncției limfocitare. Cauza apariției anticorpilor antiprecursor limfocit T_S nu este cunoscută: dezinhibiția unor clone autoreactive cu formarea de anticorpi antiidiotopici sau transformarea antigenică a epitopului limfocitelor T_S?

Apariția autoanticorpilor a fost explicată și prin alte mecanisme. Astfel, în lupusul indus de alfametilDOPA, autoanticorpii se produc prin

Scanned with OKEN Scanner

stimularea directă a clonelor limfocitare T_H autoreactive (Kirtland și colab., 1980). O acțiunea asemănătoare asupra linfocitelor T_H pare să aibă și D-penicilamina (Chalmers și colab., 1982). Alteori apariția autoanticorpilor este determinată de scăparea limfocitelor B autoreactive de sub controlul frenator nemijlocit al limfocitelor T_s. Astfel, în unele cazuri de LES, capacitatea spontană de proliferare a limfocitelor B este de 8—10 ori mai mare față de normal. Testul de stimulare mitogenă este deprimat în urma solicitării rezervelor mitotice prin efort de proliferare crescut (Steinberg, 1980). Recent s-a demonstrat că scăderea secreției de interleukină 2 (factorul de creștere al limfocitelor T) poate afecta cooperarea interlimfocitară, cu apariția de autoanticorpi (Talal, 1982).

În concluzie, pierderea toleranței imune față de *self* și apariția autoanticorpilor în LES are o etiologie multifactorială și se realizează pe diverse căi; blocajul precursorilor limfocitelor T_s prin autoanticorpi antiidiotopici sau virusuri, receptori limfocitari defectivi, deficitul unor factori umorali limfocitari cu rol trofic sau imunoregulator, supresia limfocitelor T_s, stimularea directă a limfocitelor T_H sau B autoreactive. Factorul genetic operează la mai multe niveluri și conferă susceptibilitatea față de dereglarea mecanismelor de control ale răspunsului imun. Factorii hormonali accelerează sau, dimpotrivă, frînează viteza de desfășurare a unor etape patogenice. Întregul proces patogenic se autoîntreține prin închiderea unor bucle feedback-pozitive.

Tablou clinicobiologic. Aspectul clinic al LES diferă de la caz la caz și în raport cu stadiul evolutiv al bolii. Debutul poate fi acut (85 %) sau insidios (15 %), simptomatologia inaugurală fiind dominată de artrită (55—80 %), erupții cutanate (20—30 %), afectare renală (8—10 %), afectare nervoasă centrală (5—8 %), poliserozită (5—10 %), anemie, trombocitopenurie, leucopenie, fenomen Raynaud, tromboflebită (2—3 %) (Schur, 1983). Boala are caracter sistemic. Tabelul 2.2 prezintă incidența afectărilor viscerale pe tot parcursul bolii. În mod obișnuit, evoluția LES este cronică, cu remisiuni și perioade de acutizare fără o cauză aparentă sau provocate de sarcină, infecții, expunere la soare, medicamente etc. În 3—5 % din cazuri, evoluția LES este rapidă și bolnavii mor prin insuficiență renală, afectare cardiacă sau cerebrală (Voiculescu, 1982).

Febra, astenia, cefaleea sînt prezente la majoritatea cazurilor. Artrita (90 %) este de tip poliarticular, asimetrică, nedeformantă, nesechelară și neerozivă. În 30—40 % din cazuri, se constată revărsat articular clar sau gălbui cu 500—2 000 leucocite/mm³, polimorfonucleare sub 50 %, IgG crescut, complement seric scăzut.

Necroza aseptică de cap femural afectează 1—2 % din cazuri și este corelată cu doza și durata corticoterapiei (Stevens, 1983; Zizic, 1985). 45—50 % din bolnavi au mialgii, iar 4—11 % miozită rizomelică, mai frecventă la membrele inferioare. Izoenzima CPK-MM este crescută în 98 % din cazuri, electromiograma are potențiale polifazice reduse în 90 % din cazuri, iar biopsia musculară este evocatoare în 85 % din cazuri (Stevens, 1983). 75—80 % din bolnavi au erupții cutanate polimorfe de tip eritematoscuamos, anular, folicular, hipercheratozic, psoriaziform etc. În 10—15 % din cazuri, se constată vasculită cutanată sub formă de *livedo reticularis*, paniculită, microinfarcte subcutanate etc. (Provost și Doré, 1983).

Tabelul 2.2

Prevalența cumulativă a manifestărilor clinice și de laborator în LES
(Rothfield, 1983, Hahn, 1981 ; Schur, 1983 ; Stevens, 1983, Provost și Dore, 1983 ; Zizic, 1983 ; Zvaifler, 1981)

Artrită, artralgii	88–95 %	Manifestări pulmonare	40–70 %	Splenomegalie	15–20 %
Febră	80–83 %	• Pleurezie	45–57 %	Manifestări oculare	10–25 %
Astenie	76–80 %	• Pneumonită	5 %	• Conjunctivită-episclerită	15 %
Manifestări cutanate și mucoase	74–80 %	• Atelectazii	15–20 %		
• Eritem	82–94 %	• Fibroză	5 %	• Exsudate retiniene	10–25 %
• Ulcere	10–36 %	• HTA pulmonară	1 %	Miozită	4–11 %
• Vasculită	20 %	Manifestări cardiace	40–50 %	Tromboflebite	10 %
• Sindrom Raynaud	20–44 %	• Pericardită	25–30 %	Sindrom Sjögren	10 %
• Leziuni discoide	12–19 %	• Miocardită	10–15 %	Anemie	80 %
• Fotosensibilitate	35–41 %	• Endocardită	5 %	• Hemolitică	10 %
• Alopecie	40–70 %	Mialgii	15–50 %	• Alte cauze	70 %
Manifestări renale	54–78 %	Manifestări nervoase	32–50 %	Leucopenie	50–65 %
• Proteinurie	50–78 %	• Psihoze	35 %	Trombocitopenie	10–15 %
• Sindrom nefrotic	18–20 %	• Crize epileptice	1–2 %		
• Hematurie	35–42 %	• Neuropatii periferice	10–15 %		
• Cilindrurie	23–30 %	Manifestări gastro-intestinale	30–45 %		
• HTA	8–10 %	Adenopatii	20–45 %		
• Insuficiență renală	5–12 %	Hepatomegalie	25–30 %		

Scanned with OKEN Scanner

Afectarea pleuropulmonară este prezentă la 40—70 % din bolnavi: pleurită (57 %), atelectazii lamelare bazale (15—20 %), pneumonită (5 %), fibroză interstiţială (5 %), hipertensiune arterială pulmonară (1 %) (Voiculescu, 1982, Schur, 1983). În 40—50 % din cazuri, se găsesc modificări cardiovasculare: pericardită (25—30 %), miocardită (40—50 %), endocardită Libmann-Sacks (3—5 %), insuficienţă cardiacă (5—10 %) (Voiculescu, 1982). Coronarita lupică este prezentă la 10—15 % din cazuri, cu afectarea preponderentă a arterelor coronare mici, cu diametrul sub 1 mm. La 8—10 % din bolnavi, se produc tromboflebite superficiale sau profunde.

Simptomatologia digestivă este necaracteristică (greaţă, vărsături, dureri abdominale etc.) şi se întîlneşte la 30—45 % din bolnavi. Principalele determinări digestive sînt: eroziuni ale mucoasei esofagiene şi gastrice (20—30 %), hepatomegalie (26 %), splenomegalie (15—20 %), pancreatită (3 %), peritonită seroasă (30 %), revărsat lichidian peritoneal (3—4 %), arterită mezenterică (11 %), infarct mezenteric (1—2 %) (Zizic, 1983).

În 32—50 % din cazuri se constată afectare nervoasă centrală şi periferică: nevroză, psihoză, sindrom depresiv (25 %), neuropatii craniene (5 %), pareze, paralizii, convulsii generalizate sau localizate (2 %), neuropatii periferice mixte senzitivomotorii (10—15 %) (Zvaifler, 1981).

Anemia este prezentă la 40—70 % din cazuri şi recunoaşte mecanisme patogenice diferite: blocarea fierului în sistemul reticuloendotelial (40—50 %), hemoliză (6—10 %), hemoragii digestive, hipo- sau aplazie medulară. În 55—65 % din cazuri, se constată leucopenie cu limfopenie, iar în 10—15 % din cazuri trombocitopenie. VSH-ul şi fibrinogenul sînt crescute şi variază paralel cu evoluţia bolii. 80 % din bolnavi au hipergamaglobulinemie de tip policlonal cu creşterea preponderentă a IgG. În 40—50 % din cazuri, factorul reumatoid este prezent, iar în 35—40 % crioglobuline de tip mixt.

Celulele LE sînt prezente la 60—80 % din bolnavi. În 95% din cazuri, se găsesc anticorpi antinucleari. Anticorpii anti-ADN nativ dublucatenar sînt prezenţi în 65—70 % din cazuri, produc fluorescenţă de tip inelar, au grad înalt de specificitate, corelează cu evoluţia bolii şi afectarea renală. Anticorpii ADN monocatenar au grad redus de specificitate şi se evidenţiază cu dificultate. Anticorpii antidezoxiribonucleoproteină şi antihistonă induc formarea celulelor LE, produc fluorescenţă de tip omogen şi au specificitate redusă. Anticorpii antiribonucleoproteină solubilă şi anti-Sm (glicoproteină acidă nucleară) produc tipul pătat de fluorescenţă şi se consideră că au un grad mai mare de specificitate pentru LES faţă de anticorpii antiribonucleoproteină. Între anticorpii antiribonucleoproteină şi prezenţa afectării renale există o corelaţie inversă, astfel încît anticorpii antiribonucleoproteină sînt consideraţi antifactor de risc al afectării renale în LES (Hugnes şi Cohen, 1971; Andres şi colab., 1970; Beck, 1969; Barnett, 1969; McCoubrey, Hoyer, 1984). Formele de LES aşa-zis „fără anticorpi antinucleari" se caracterizează prin afectare renală rară şi moderată, erupţie cutanată de tip anular sau psoriaziform, fotosensibilitate exagerată, deficit congenital de factori C_4, C_3, $C_{INH.EST.}$ ai complementului seric. 67 % dintre cazurile de LES fără anticorpi antinucleari au anticorpi anticitoplasmatici de tip Ro/SS-A şi La/SS-B, iar în 25 % din cazuri anticorpi anti-ADN monocatenar (Maddison, 1982).

Scanned with OKEN Scanner

Frecvenţa anticorpilor antilimfocitari în LES este de 60—70 %, a anticorpilor antitrombocitari de 50—80 % şi a anticorpilor anticoagulanţi de 10 % (Regan şi colab., 1974).

Activitatea complementului seric total şi a fracţiunilor C_{1q}, C_4, C_2, C_3 şi B este redusă şi scade paralel cu evoluţia bolii şi gravitatea leziunilor renale (Appel, 1978; Weinstein şi colab., 1978). Determinarea radioimunologică a nivelului complexului de atac membranolitic C_{5b-9} cu anticorp monoclonal antiantigen C_9 activat evaluează cu mai mare acurateţe gradul de activitate a bolii (Falk şi colab., 1985).

În 10—15% din cazuri, reacţia Wasserman este pozitivă (Rothfield 1983).

Sedimentul urinar este modificat în 60—70% din cazuri: hematurie (50—60%), leucociturie (45—50%), cilindrurie (35—40%), proteinurie 65—70%).

Diagnosticul pozitiv de LES se pune pe baza criteriilor stabilite de Asociaţia Americană de Reumatologie în 1971 şi revizuite în 1982 (tabelul 2.3). Prezenţa a cel puţin patru criterii din 11 asigură diagnosticul de LES cu o sensibilitate şi o specificitate de 96% (Tan, 1982; Cohen şi colab., 1982).

Tabelul 2.3

Criteriile de diagnostic ale lupusului eritematos sistemic

(Cohen şi colab., 1982; Fries şi colab., 1978)

- Eritem facial „în fluture"
- Lupus discoid
- Fotosensibilitate
- Ulcere orale sau nazofaringiene
- Artrită
- Serozită: pleurită sau pericardită
- Afectare renală:
  - — proteinurie peste 0,5 g/zi
  - — cilindri hematici, granulari etc.
- Afectare neurologică:
  - — crize epileptice
  - — psihoză
- Modificări hematologice:
  - — anemie hemolitică
  - — leucopenie (sub 4 000/mm³)
  - — limfopenie (sub 1 500 mm³)
  - — trombocitopenie (sub 100 000/mm³)
- Modificări imunologice:
  - — celule LE prezente
  - — anticorpi anti-ADN nativ
  - — anticorpi anti-Sm
  - — RBW fals-pozitiv
- Anticorpi antinucleari prezenţi

Diagnosticul diferenţial se face: pentru artrită cu reumatismul poliarticular acut, poliartrita cronică evolutivă, sindromul Sharp, diverse artrite septice; pentru erupţia cutanată cu sclerodermia, dermatomiozita, sindromul Stevens-Johnson, erupţiile alergice medicamentoase, acneea etc.; pentru febră şi sufluri cardiace cu endocardita bacteriană, reumatismul poliarticular acut şi diverse boli infecţioase; pentru afectarea renală cu glomerulonefrita poststreptococică, sindromul Henoch-Schönlein, sindromul Goodpasture, sindromul Wegener, glomerulonefritele primitive etc.

MANIFESTĂRILE RENALE

Frecvenţa afectării renale în LES, determinată biopsic, este de 90–95% (Cameron, 1979; Adu şi Cameron, 1982; Rothfield, 1983). În 50–70% din cazuri sînt prezente modificări clinicobiologice renale (Buligescu şi Constandache, 1983; Voiculescu şi colab., 1986). Afectarea renală este mai frecventă la femei, cu un maxim în decada a 3-a şi a 4-a de viaţă (Ciobanu şi Şuţeanu, 1967). Frecvenţa afectării renale scade cu vîrsta (Buligescu şi Constandache, 1983). În peste 3/4 din cazuri, leziunile renale se constituie în primii 2 ani de boală, după care probabilitatea apariţiei modificărilor renale scade progresiv, cu vechimea bolii (Adu şi Cameron, 1982).

În 5–10% din cazuri, afectarea renală are caracter clinic inaugural. Proteinuria şi sindromul nefrotic pot preceda cu 1–2 ani celelalte semne de boală. Frecvenţa şi gravitatea modificărilor renale este redusă în lupusul indus medicamentos, în lupusul fără anticorpi antinucleari sau cu deficit ereditar de C_4, C_2, C_5 sau $C_{1INH.\ EST.}$

Patogeneză. Leziunile renale se produc prin mecanisme imune şi neimune. Cele din prima categorie predomină şi recunosc participarea complexelor imune, • anticorpilor citotoxici, • limfocitelor T sensibilizate şi T citotoxice. Reactanţii imuni acţionează direct sau mediat prin efectori nespecifici ai inflamaţiei: complementul seric, prostaglandine, leucotriene, kinine, amine şi peptide vasoactive, factori ai coagulării, enzime proteolitice, superoxid, peroxid, radicali hidroxil, polimorfonucleare, trombocite, macrofage etc. (tabelul 2.4).

Tabelul 2.4

Mediatorii umorali şi celulari ai inflamaţiei în lupusul eritematos sistemic

Factori umorali	*Factori celulari*
Complementul	Polimorfonuclearele
Prostaglandinele	Monocitele
• PGE_2, PGD_2	Trombocitele
• PGI (prostaciclina)	Limfocitele
• Tromboxanul	Mastocitele
Leucotrienele	
• LTB_4	
• LTC_4 (SRS-A)	
Amine	
• Histamina	
Peptide	
• Bradikinina	
• Angiotensina	
Factori ai coagulării	
• Factorul XII Hagemann	
• Fibrinogenul	
Metaboliţi toxici ai O_2	
• Superoxidul O^-	
• Peroxidul H_2O_2	

Mecanismele neimune (infecţii, substanţe nefrotoxice, hipertensiunea arterială, suprasolicitarea nefronilor restanţi etc.) intervin cu precădere în stadiile avansate de nefropatie lupică şi agravează leziunile iniţiale. Din interacţiunea acestor factori, rezultă tablouri histologice diferite de la caz la caz şi de la un episod evolutiv la altul.

Scanned with OKEN Scanner

În raport cu localizarea reactanților imuni, se descriu leziuni glomerulare, tubulointerstițiale și arteriale. După vîrstă, leziunile sînt acute și cronice (tabelul 2.5).

Tabelul 2.5

Tipuri histologice de leziuni glomerulare în lupusul eritematos sisistemic

(Pirani și Salinas-Madrigal, 1968)

Leziuni active (acute)	*Leziuni cronice*
• *Glomerulare*	• *Glomerulare*
— Proliferare celulară	— Scleroză glomerulară
— Necroză fibrinoidă, cariorexis	— Excrescențe fibroase
— Excrescențe semilunare	
— Trombi hialini	
— Infiltrat leucocitar	
• *Tubulointerstițiale*	• *Tubulointerstițiale*
— Infiltrat mononuclear	— Fibroză interstițială
	— Atrofie tubulară

Modificările *glomerulare* sînt de tip mezangial (10—20%), proliferativ-focale (10—15%), proliferativ-difuze (20—60%) și membranoase (20%) (Adu și Cameron, 1982; Koffler și Kunkel, 1982; Baldwin, 1983). Această clasificare morfopatogenică prezintă avantajul simplității și nu diferă semnificativ de clasificarea propusă de McCluskey în 1975 și acceptată în prezent de OMS (tabelul 2.6).

Tabelul 2.6

Clasificarea O.M.S. a glomerulonefritei lupice

Tipul I	Aspect normal	Tipul III	Gomerulonefrită proliferativă focală sau segmentară
Tipul II	Modificări mezangiale	Tipul IV	Glomerulonefrită proliferativă difuză
II A	Alterări mezangiale minime	Tipul V	Glomerulonefrită membranoasă
II B	Glomerulonefrită mezangială	Tipul VI	Scleroză glomerulară difuză

Modificările *mezangiale* sînt prima etapă lezională în glomerulopatia lupică. Reactanții imuni nefagocitați mezangial se depun în regiunea subendotelială a membranei bazale glomerulare și produc eventual leziuni *proliferative* focale sau difuze. Caracterul focal sau difuz al leziunilor glomerulare este determinat de cantitatea și potențialul lezional al reactanților imuni depuși și de particularitățile răspunsului local glomerular (capacitatea de fagocitoză mezangială, numărul de celule inflamatorii etc.) Forma *membranoasă* de glomerulopatie lupică este rezultatul depunerii sau formării de complexe imune în regiunea subepitelială a membranei bazale (Baldwin, 1977; Couser și Salant, 1982). *Excrescențele* glomerulare se produc prin proliferarea celulelor epiteliale din capsula Bowmann și/sau prin migrarea și diferențierea epitelioidă a mononuclearelor sanguine sub acțiunea factorilor mitogeni eliberați de trombocite și de polimorfonucleare (Morrin și colab., 1978).

Leziunile *tubulointerstițiale*, prezente la 50—60% din cazuri, se asociază mai frecvent cu formele proliferative de nefropatie lupică și sînt produse de complexe imune formate local și limfocite T sensibilizate față de antigene tubulare (Tron și colab., 1979; McCluskey, 1983). În serul bolnavilor cu afectare tubulointerstițială, s-au găsit anticorpi antimembrană bazală tubulară și limfocite T sensibilizate antiantigen tubular, iar în

interstițiul renal, membrana bazală tubulară și peretele capilarelor peritubulare s-au găsit depozite granulare formate din C_{1q}, C_3, C_4, IgG, IgM, IgA (Graindorge și Mahieu, 1978; Makker, 1980; Inman, 1982).

Necroza fibrinoidă arterială și arteriolară, hialinoza, fibroza și scleroza glomerulară focală sau difuză, fibroza interstițială sînt modificări reparatoare afuncționale, ireversibile, produse de precipitarea și coagularea proteinelor serice și tisulare și proliferarea țesutului conjunctiv.

Frecvența ridicată a modificărilor renale în LES este determinată de particularitățile morfofuncționale ale rinichiului și de caracterele răspunsului imun. Circulația renală se caracterizează prin debit crescut (2 100 litri de sînge pe zi), forțe hidrostatice ridicate (95 mmHg), suprafață de filtrare glomerulară mare (80 m²). În aceste condiții, peste 80% din totalul complexelor imune (marcate radioactiv) injectate sistemic se fixează glomerular, încă de la primul pasaj renal (Couser și Salant, 1982). Dimpotrivă, rata de fixare glomerulară este redusă la bolnavii cu malformații arteriale renale și pe modelele experimentale cu clampaj unilateral de arteră renală sau ureter (Van Es, 1981). Hipovascularizația protejează rinichiul de acțiunea reactanților imuni sistemici, astfel încît prevalența glomerulopatiilor mediate imun este mai mică la bolnavii cu coarctație de aortă, localizată deasupra emergenței arterelor renale (Inman, 1982).

Studii efectuate cu trasori calibrați încărcați electric diferit au relevat importanța unor factori fizici, chimici, receptori specifici etc. în fixarea glomerulară a reactanților imuni. Deși datele obținute cu trasori sintetici (polivinilpirolidin, dextran, inulină etc.) nu sînt superpozabile reactanților imuni, datorită unor deosebiri de conformație spațială, afinitate etc., totuși ele ne oferă o imagine sugestivă asupra mecanismelor care guvernează localizarea renală a particulelor filtrate glomerular. Inițial, reactanții imuni se depun în zona fenestrată și caveolele celulelor endoteliale (Johnson și colab., 1983). Se presupune că la aceasta contribuie forțele convective hidrodinamice relativ ridicate, necesare filtrării glomerulare, receptorii Fc și C_{3b} de pe suprafața endoteliului capilar, caracterele cîmpului electrostatic local (Van Es, 1981). Proteoglicanii și sialoproteinele din membrana bazală glomerulară generează un cîmp electronegativ puternic, capabil să atragă particulele electropozitive și să le respingă pe cele electronegative. Anticorpii fixați glomerular au sarcini pozitive și punctul izoelectric mai ridicat decît anticorpii circulanți (Couser și Salant, 1982).

Caracterul larg fenestrat al capilarelor glomerulare (100 Å) facilitează dispersia reactanților imuni în glomerul. Inflamația sporește considerabil traficul transcapilar, inclusiv pentru polimorfonucleare, trombocite și macrofagele sistemice. Conglomeratele mari de complexe imune sînt fagocitate de celulele mezangiale, în timp ce particulele mici trec în regiunea subendotelială a membranei bazale (Inman, 1982). Întrucît procesul de fagocitoză este activ și limitat energetic, în perioadele de activitate LES, nivelul de reactanți imuni depus glomerular depășește capacitatea maximă de epurare a celulelor mezangiale (Baldwin, 1983). Reactanții imuni din regiunea subendotelială sînt îndepărtați prin catabolism tisular, eliminare urinară, fagocitoză sistemică sau revin în circulație, în timp ce particulele subepiteliale, inaccesibile polimorfonuclearelor sau macrofagelor, sînt catabolizate și eliminate urinar.

În ultimă instanță, modificările glomerulare reflectă limitele mecanismelor locale de apărare. Cu cît raportul dintre rata reactanților depuși și îndepărtați este mai mare, cu atît riscul apariției modificărilor renale este mai ridicată. Cantitatea minimă de anticorpi antimembrană bazală care mai provoacă proteinurie la cobai este de 15 μg pentru fiecare rinichi (Couser și Salant, 1982). Sub acest nivel, mecanismele locale de apărare pot preveni constituirea leziunilor glomerulare.

Reactanții imuni nefagocitați mezangial cu diametrul de peste 2,5 $\times 10^6$ daltoni sînt reținuți de către lamina densă a membranei bazale, în timp ce particulele electropozitive se fixează în stratul polianoic electronegativ al laminei rare interne (Van Es, 1981). Textura strînsă de glicoproteine fibrilare din lamina densă acționează ca o barieră sterică în calea particulelor cu un diametru hidrodinamic efectiv mai mare de 100 Å. Cu toate acestea, traficul transmembranar este mai eficient controlat de cîmpul electrostatic local. Alterarea membranei bazale cu seruri specifice nu modifică semnificativ *clearance*-ul fracționat al particulelor neutre de dextran, în timp ce distrugerea stratului polianoic electronegativ cu enzime proteolitice sau neutralizarea anionilor cu diverși policationi (sulfat de protamină, hexadimetrin etc.) crește *clearance*-ul particulelor electronegative, indiferent de dimensiune (Baldwin, 1982; Johnson și colab., 1983). Reducerea gradului de electronegativitate al membranei bazale scade afinitatea dintre proteina inhibitoare H și compusul C_{3b} implicat în activarea căii alterne a complementului seric (Brown și colab., 1984). Refacerea cîmpului electronegativ, prin blocarea protaminei cu heparină, restabilește capacitatea de filtraj a membranei bazale; compușii electronegativi sînt respinși, iar cei electropozitivi sînt fixați. ADN-ul nativ dublu-catenar se depune electiv în membrana bazală datorită afinității electrice față de fibrele de colagen locale (Izui, 1981). În fapt, zonele care rețin reactanții imuni protejează teritoriile vecine. Dacă acestea din urmă sînt strategic mai importante decît primele, rezultatul final este benefic. Modificările mezangiale, constant prezente în LES, sînt o expresie a efortului local de apărare, în cadrul căruia celulele mezangiale sînt sacrificate.

Nu întotdeauna reactanții imuni prezenți în țesuturi au semnificație patologică. Complexele imune sînt una dintre căile normale de îndepărtare a antigenelor exo- și endogene. Numeroase antigene, anticorpi, fragmente de fibrină, complement etc. se elimină liber pe cale renală. Apariția și gravitatea leziunilor renale este determinată de numărul și de potențialul distructiv specific al reactanților imuni, ca și de caracterele răspunsului local la agresiune. Cu cît densitatea și potențialul distructiv al reactanților imuni este mai mare, cu atît riscul apariției leziunilor renale este mai ridicat. Potențialul distructiv al reactanților imuni este diferit și dependent, în ultimă instanță, de capacitatea acestora de a recruta și activa mediatorii umorali și celulari ai inflamației. Unii dintre autoanticorpi și dintre limfocitele T citotoxice au capacitate proprie lezională, ceea ce explică prezența nefropatiei la bolnavii agamaglobulinemici sau cu deficit al unuia dintre factorii complementului seric (Bennett și colab., 1977; Kim și colab., 1977; Cole și colab., 1985).

Dintre reactanții imuni, c o m p l e x e l e   i m u n e ocupă un loc important în patogeneza nefropatiei lupice. Studii de microscopie electronică au relevat numeroase similitudini între depozitele dense localizate

mezangial şi subendotelial la bolnavii cu LES şi cele observate în boala serului sau pe modelele experimentale de nefropatie, obţinute prin injectarea de complexe imune preformate (Koffler şi Kunkel, 1982; Boyce şi colab., 1984). Cu ajutorul unor seruri specifice marcate cu fluoresceină, s-a demonstrat că depozitele granulare mezangiale şi subendoteliale conţin IgM, IgG, C_{1q}, C_4, C_3 (Andres şi colab., 1970; Couser şi Salant, 1982). Analiza imunohistochimică a eluatului glomerular, pretratat enzimatic şi extras pe diverşi solvenţi, a identificat la bolnavii cu nefropatie lupică prezenţa de IgM, IgG, ADN nativ dublu-catenar, ADN monocatenar, anticorpi antiribonucleoproteină, anti-Ro (SS-A), C_{1q}, C_4 şi C_3, iar în urină alături de fragmente de membrană bazală glomerulară, IgG, C_4, C_3, monomeri de fibrină şi enzime lizozomale (McCluskey, şi Bhan, 1981; Inman, 1982; Baldwin, 1983). Totodată, între nivelul complexelor imune circulante, scăderea titrului C_4, C_3, CH_{50}, apariţia subproduşilor de activare C_{4d}, C_{2b} şi constituirea leziunilor renale în LES, s-a constatat o succesiune temporală bine stabilită, sugestivă pentru relaţiile de tip cauză-efect (Appel şi colab., 1978; Fearon, 1981; Brown şi colab., 1984).

În unele cazuri de LES, corelaţia dintre nivelul complexelor imune circulante şi prezenţa sau gravitatea leziunilor renale este nesemnificativă statistic. Astfel, în majoritatea cazurilor de glomerulopatie membranoasă cu depozite electronodense localizate subepitelial, complexele imune circulante lipsesc. Absenţa complexelor imune în serul unor bolnavi cu nefropatie lupică se poate explica prin lipsa de sensibilitate a metodei folosite pentru identificarea complexelor imune, depunerea complexelor imune într-o etapă anterioară, formarea locală de complexe imune (Lawley, 1981; Baldwin, 1983).

Posibilitatea formării locale de complexe imune este susţinută de numeroase observaţii. Experimental s-a constatat că depozitele granulare localizate subepitelial apar numai dacă antigenele şi anticorpii sînt injectaţi succesiv (Van Es, 1981). Complexele imune preformate nu pot tranzita membrana bazală glomerulară şi nu produc modificări subepiteliale. Dealtfel, la bolnavii cu glomerulopatie membranoasă şi depozite electronodense localizate subepitelial, nu s-au observat complexe imune în trecere prin membrana bazală, către zona subepitelială (Inman, 1982).

În ultimii ani, s-au identificat un mare număr de antigene glomerulare şi neglomerulare care pot sta la baza formării locale de complexe imune. Astfel, în membrana bazală glomerulară, s-au izolat heteropolizaharide şi colagen, în peretele capilarelor fibronectin, glucozoaminoglicani şi colagen tip IV, în mezangiu diverse polizaharide (Michael şi colab., 1984). Nefrita Masugi cu ser nefrotoxic antimembrană bazală glomerulară şi nefrita Heymann cu ser anti-antigen tubular 5-alfa-crossreactant glomerular reprezintă de fapt modele experimentale de nefrită cu antigen nativ glomerular, în care complexele imune se formează local. De asemenea, diverse antigene neglomerulare renale (proteina Tamm-Horsefall, membrana bazală tubulară etc.) sau extrarenale endogene (ADN nativ, IgC) sau exogene (virusuri, bacterii, medicamente etc.) fixate glomerular pot incita un răspuns imun cu formarea locală de complexe imune.

Complexele imune locale sînt implicate în patogeneza glomerulopatiei membranoase şi a leziunilor tubulointerstiţiale, precum şi în agravarea

celorlalte forme de nefropatie lupică (Graindorge şi Mahieu, 1978; Makker, 1980). În structura lor, participă mai frecvent imunoglobuline din clasa IgG, iar complementul seric este activat preferenţial pe calea aşa-zis „alternă" (Couser şi Salant, 1982).

Complexele imune au potenţial lezional diferit. Complexele imune formate din antigene mari, polivalente, cu anticorpi în exces, au dimensiuni sporite şi sînt rapid fagocitate de macrofagele din splină, ficat etc. Complexele imune cu un conţinut ridicat de antigene pe complex (Ag_7Ac_6, Ag_6Ac_5) sau cu un singur anticorp activează slab complementul seric şi sînt inofensive. Dimpotrivă, complexele imune formate în exces moderat de antigene (Ag_3Ac_2, Ag_4Ac_3), în aşa-zisa zonă de „echivalenţă", activează energic complementul seric şi au potenţial lezional ridicat (McCluskey, 1981).

Raportul sub care anticorpii se combină cu antigenul şi gradul de solubilitate a complexelor imune sînt determinate de sarcina electrică, valenţa, dimensiunile, concentraţia etc. a celor doi reactanţi imuni. S-a constatat că anticorpii anti-ADN nativ dublu-catenar, subclasele IgG_1 şi IgG_3, anticorpii cu afinitate crescută, crioglobulinele de tip mixt formează complexe imune cu potenţial nefritogen ridicat. Dimpotrivă, anticorpii antiribonucleoproteină anti-Sm, de tip IgM, anticorpii cu afinitate redusă produc complexe imune cu o capacitate lezională redusă (Clough şi colab., 1980; McCluskey şi Bhan, 1981; Beaufils şi colab., 1983). Complexele imune solubile de dimensiuni medii scapă fagocitării, se fixează în ţesuturi, atrag şi activează complementul seric şi alţi efectori imuni.

Complementul seric (C) este principalul efector imun. Între nivelul complementului seric şi prezenţa şi gravitatea leziunilor renale există o strînsă corelaţie (Ciobanu şi Şuţeanu, 1978). Nivelul C_1, C_4, C_3 scade paralel cu gravitatea LES şi se normalizează în perioadele de remisiune a bolii (Bruckner şi Purice, 1967; Weinstein şi colab., 1978). Creşterea produşilor de catabolism ai complementului seric C_{1d} şi C_{4d} şi apariţia concomitentă a complexelor imune demonstrează că scăderea complementului seric se produce prin consum, în procesul de formare a complexelor imune (Fearon, 1981). Studii de imunofluorescenţă şi imunohistochimie au demonstrat prezenţa complementului în glomerulii şi urina bolnavilor cu LES. Totodată, depletizarea complementului seric cu venin de viperă a prevenit apariţia leziunilor renale la animalul de experienţă (Couser şi Salant, 1982; Brown şi colab., 1984).

Prezenţa concomitentă a două căi distincte de activare a complementului seric demonstrează că fiecare dintre ele posedă şi alte funcţii biologice. Complementul seric este implicat în procesul de liză celulară, imunoreglare, solubilizare de complexe imune circulante, recrutare şi activare de mediatori ai inflamaţiei (Takahashi şi Takahashi, 1981). Factorul C_{4b} din aşa-zisa cale „clasică" intervine în mecanismul de imunoreglare prin intermediul receptorilor C_{4b} ai limfocitelor B, iar factorii căii aşa-zis „alterne" intervin în reacţia de solubilizare a complexelor imune circulante (Glass şi colab., 1976; Kim şi colab., 1977). Dealtfel, deficitul de C_4 sau C_2 este mai frecvent asociat cu LES decît cu susceptibilitatea faţă de infecţii (Mascart-Lemone şi colab., 1983).

În aşa-zisa cale „clasică", complementul este activat specific prin imunoglobuline (fig. 2.4). Cuplarea imunoglobulinei cu fragmentul C_{1q}

Scanned with OKEN Scanner

induce modificări structurale în C_{1r} cu relevarea unui component proteolitic care scindează C_{1s} şi eliberează o protează. Aceasta cliveazăa C_4 în C_{4a} şi C_{4b}. Complexul C_{4b} se fixează pe un receptor specific şi atrage fragmentul C_2 care va fi imediat scindat de C_{1s} în C_{2a} şi C_{2b}. Complexul C_{4b2a} posedă proprietăţi de C_3-convertază şi activează secvenţa efectoare C_{56789}. Reacţia este controlată de $C_{1INH.EST.}$ care blochează C_{1r} şi C_{1s}, de C_{4bp} care accelerează disocierea şi liza C_{4b} şi de proteaza I (Fearon, 1981; Brown şi colab., 1984).

În calea aşa-zis „alternă", complementul este activat de factori nespecifici (lipopolizaharide, endotoxine, zimosan, factorul XII Hagemann, kinine etc.) (fig. 2.5). În *fază fluidă*, C_3 relevă o grupare tioester pe care se fixează proteina B. În această conformaţie, B este clivat de proteaza D, cu formarea compusului C_{3Bb}. Sub acţiunea litică a lui B_b, factorul C_3 se scindează în C_{3a} şi C_{3b}. Fragmentul C_{3b} se fixează specific pe receptorul celulei-ţintă. Procesul se autoîntreţine discret printr-o buclă *feedback*-pozitivă între C_{3b} şi C_{3bBb}. Dacă afinitatea receptorului celular pentru C_{3b} este mai mare decît aceea a proteinei H (beta$_1$H), atunci între C_{3b} şi Bb se va forma o legătură *stabilă* pe membrana celulei-ţintă, iar în continuare reacţia se va desfăşura rapid, cu formarea de noi fragmente C_{3b} sub acţiunea catalitică a lui C_{3bBb} (buclă autocatalitică). Mai mulţi compuşi C_{3bBb} la un loc activează C_5-convertaza. Aceasta iniţiază activarea secvenţei terminale efectoare a complementului seric C_{5b-9}. Zimosanul, nivelul redus de acid sialic din membrane (glomerulară, tubulară etc.), factorul XII Hagemann, bradikinina, endotoxinele bacteriene etc. scad afinitatea proteinei H pentru C_{3b} şi activează calea „alternă" a complementului seric. Properdina (P) şi factorul C_3 nefritic (autoanticorp din clasa IgG) măresc stabilitatea compuşilor C_{3bBb} şi cresc randamentul reacţiei. Reacţia este controlată de proteinele H (beta$_1$H) şi I($C_{3bINACT.}$) care inactivează fragmentul C_{3b} şi disociază compusul C_{3Bb} (Fearon, 1981).

Calea „alternă" de activare a complementului seric joacă un rol important în patogeneza leziunilor renale, îndeosebi în forma membranoasă de glomerulopatie lupică şi la subiecţii cu deficienţă de C_2, C_4, C_1. Între factorul XII Hagemann, bradikinină şi calea „alternă" de activare a complementului seric există relaţii de activare reciprocă (Cochrane, 1983). De asemenea, cele două căi de activare a complementului se potenţează reciproc prin bucle *feedback*-pozitive (Brown şi colab., 1984).

Complementul seric provoacă liză tisulară prin secvenţa terminală efectoare C_{56789}. Produsul C_{56789} induce modificări conformaţionale ireversibile în stratul bilipidic membranar, cu apariţia unor aşa-zise „tunele ionice" prin care apa pătrunde intracelular (Fearon, 1981). Celulele hiperhidratate se tumefiază şi se dezintegrează. Dezmembrarea pedicelelor şi a diafragmului spaţiului de filtrare interpodocitar la animalele depletizate de efectori celulari (polimorfonucleare, macrofage etc.), prin iradiere totală sau prin administrare de seruri specifice, confirmă potenţialul lezional al complementului seric (Couser şi Salant, 1982). Inactivarea complementului seric cu venin de viperă previne sau reduce proteinuria în faza eteroloagă a nefritei acute cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară (Brown şi colab., 1984).

Produşii C_{2b}, C_{3a}, C_{3e}, C_{4a}, C_{4b}, C_{5a}, Ba şi Bb, rezultaţi din activarea complementului seric, au proprietăţi flogistice. Anafilatoxinele C_{3a} şi C_{5a}

provoacă leziuni inflamatorii prin recrutarea şi activarea polimorfonuclearelor şi macrofagelor, eliberarea de enzime lizozomale, vasodilataţie. Fragmentul C_{2b} activează sistemul kalikreină-kinină iar C_{4a} provoacă spasmul musculaturii netede (Johnson şi colab., 1983; Cochrane, 1983). Produşii C_{4b} şi C_{3b} cresc rata de eliberare a enzimelor lizozomale din polimorfonucleare şi macrofage (Parker, 1984). Fragmentul C_{3c} accelerează citodiabaza neutrofilelor, iar compuşii Ba şi Bb au capacitate chemotactică faţă de polimorfonucleare şi macrofage.

Reactanţii imuni îşi exercită acţiunea direct sau mediat, prin diverşi efectori umorali şi celulari. *Prostaglandinele* PGE_2 şi PCI (prostaciclina) sînt mediatori cu acţiune proinflamatorie şi imunoregulatoare şi sînt derivaţi din acizii graşi nesaturaţi arahidonic şi dihomogamalinolenic. Prostaglandina PGE_2 provoacă vasodilataţie, creşte permeabilitatea capilară, potenţează acţiunea aminelor vasoactive, măreşte fluxul şi presiunea transcapilară de filtrare, exercită chemotactism faţă de polimorfonucleare (Couser şi Salant, 1982). Prostaglandina PGE_2 induce sau agravează proteinuria, în timp ce inhibitorii de ciclooxigenază (Indometacin, Ibuprofen) reduc proteinuria, dar cresc retenţia azotată prin scăderea presiunii efective de filtrare (Morrison, 1980; Kimberley şi colab., 1978). Modificarea rapidă a debitului de proteine, în raport cu tratamentul inhibitor de ciclooxigenază, sugerează că prostaglandina PGE_2 modulează debitul proteinelor urinare prin variaţia forţelor de filtrare glomerulară (Michielsen şi Varenterghem, 1983).

Angiotensina II provoacă experimental proteinurie selectivă tranzitorie prin spasmul arteriolei eferente şi creşterea gradientului transcapilar de filtrare (Johnson şi colab., 1983). De asemenea angiotensina II contractă celulele mezangiale, scade suprafaţa efectivă de filtrare glomerulară şi valoarea coeficientului Kf şi reduce *clearance*-ul la creatinină (Couser şi Salant, 1982). *Histamina şi bradikinina* produc vasodilataţie, cresc fluxul glomerular şi permeabilitatea capilară, inclusiv în glomerulii bolnavi, activează factorul XII Hagemann, interacţionează cu calea „alternă" a complementului seric, contribuie la propagarea inflamaţiei (Cochrane, 1983). Blocarea aminelor vasoactive cu aprotinin (Trasylol) scade formarea complexelor imune şi proteinuria din boala acută a serului, dar nu influenţează depunerea glomerulară de complexe imune în boala cronică a serului şi nici în glomerulopatiile membranoase experimentale, mai apropiate din punct de vedere histologic de nefropatia lupică (Van Es, 1981; Johnson şi colab., 1983). *Leucotrienele B* (LTB_4) şi *C*(LTC_4 sau SRSA), formate în mastocite, bazofile, eozinofile din acid arahidonic sub acţiunea lipooxigenazei, stimulează chemocinetica polimorfonuclearelor şi deversarea enzimelor lizozomale în focarul inflamator (Parker, 1984).

Factorii coagulării joacă un rol important în patogeneza unor forme de nefropatie lupică. Astfel, în nefrita lupică cu hipertensiune arterială severă şi insuficienţă renală rapid progresivă s-au observat necroze fibrinoide şi trombi micşti la nivelul arteriolelor şi capilarelor glomerulare (Adu şi Cameron, 1982; Koffler şi Kunkel, 1982). În structura unor excrescenţe semilunare glomerulare, s-au găsit, pe lîngă celule epiteliale parietale

macrofage, şi trombocite (Bolton şi Couser, 1979). Experimental s-a constatat că fibrina şi diverse peptide trombocitare stimulează în culturi de ţesuturi proliferarea şi diferenţierea epitelioidă a macrofagelor, astfel încît elementele circulante transvazate în spaţiul Bowman contribuie la formarea excrescenţelor semilunare (Border, 1983). Participarea factorilor coagulării în patogeneza leziunilor renale din LES este demonstrată de prezenţa factorilor XII şi XI activaţi şi a monomerilor de fibrină în urina bolnavilor cu nefropatie lupică, precum şi de turnoverul ridicat al trombocitelor în compartimentul renal (Regan şi colab., 1974; Hardin şi colab., 1978; Koffler şi Kunkel, 1982). În prezenţa unor suprafeţe endoteliale electronegative, factorul XII Hagemann şi complexul prekalikreină-kinogen cu greutate moleculară mare se activează reciproc şi iniţiază cascada de activare enzimatică a coagulării (Cochrane, 1983). Factorul XII Hagemann, kininele şi factorul C_3 interacţionează şi se potenţează reciproc (Cochrane, 1983).

Deşi trombocitele sînt o sursă bogată de amine vasoactive, prostaglandine, tromboxan A_2 etc., nu există dovezi că trombocitele contribuie în mod direct la apariţia proteinuriei în diverse modele experimentale de nefropatie. De asemenea, tratamentul anticoagulant cu heparină, antivitamine K sau antiagregante trombocitare (acid acetilsalicilic, dipiridamol, sulfinpirazonă etc.) administrate separat sau asociate, n-a ameliorat sindromul nefrotic şi n-a prevenit apariţia sau agravarea insuficienţei renale în nefropatia lupică (Border, 1983; Rothfield, 1983; Baldwin, 1983; Balow şi colab., 1984). Depletizarea de trombocite a modelelor experimentale cu ajutorul serurilor specifice a redus numărul polimorfonuclearelor din glomerul, dar nu a influenţat cantitatea de fibrină depusă glomerular (Johnson şi colab., 1983). Absenţa factorului VIII activat din leziunile şi urina bolnavilor cu nefropatie lupică sugerează că activarea fibrinogenului se realizează independent de calea clasică a coagulării. Experimental s-a reuşit activarea fibrinogenului cu ajutorul complexelor imune, în absenţa protrombinei (Border, 1983).

Mediatorii celulari ai inflamaţiei sînt activ implicaţi în patogeneza leziunilor renale. Studii experimentale au demonstrat o strînsă corelaţie între prezenţa polimorfonuclearelor şi macrofagelor şi apariţia leziunilor glomerulare (McCluskey şi Bhan, 1981; Koffler şi Kunkel 1982; Rothfield, 1983). Astfel, la 4 ore de la injectarea unui ser antimembrană bazală glomerulară şi corespunzător maximului de infiltrat cu polimorfonucleare în urină, apar enzime lizozomale, fragmente de membrană bazală glomerulară şi proteinurie cu caracter glomerular neselectiv (Van Es, 1981; Cochrane, 1983). După aproximativ 8—12 ore, numărul polimorfonuclearelor scade, iar după 24 ore infiltratul este format preponderent din mononucleare (Couser şi Salant, 1982). În faza autoloagă a nefritei nefrotoxice cu ser antimembrană bazală glomerulară, polimorfonuclearele produc leziuni inflamatorii independent de prezenţa complementului seric, fragmentul Fc al imunoglobulinelor fiind suficient pentru fixarea polimorfonuclearelor (Johnson, 1983). În faza heteroloagă a nefritei nefrotoxice, acţiunea polimorfonuclearelor este dependentă de complementul seric. În ambele cazuri depletizarea polimorfonuclearelor, prin iradiere sau administrare de seruri specifice, reduce sau previne leziunile glomerulare (Van Es, 1981).

Experimental s-a demonstrat că lizatul lizozomilor din polimorfonucleare provoacă modificări la nivelul membranei bazale glomerulare (Couser și Salant, 1982). Catepsina D și E, alături de diverse proteaze, elastaze, colagenaze etc., reprezintă principalul arsenal enzimatic prin care polimorfonuclearele și macrofagele lizează țesuturile. Administrarea profilactică a unor inhibitori enzimatici (α_1-antitripsină) nu a reușit însă să prevină apariția leziunilor inflamatorii. Se crede că enzimele lizozomale amplifică faza acută a inflamației declanșînd activarea căii alterne a complementului și a sistemului kalikreină-bradikinină și că probabil un rol mai important în liza tisulară revine metaboliților toxici ai oxigenului: superoxidul (O^-) și peroxidul (H_2O_2) (Parker, 1984). Dealtfel inhibitorii radicalilor liberi de O_2 și ai peroxidului (superoxiddismutaza, catalaza) au prevenit mai eficient apariția leziunilor vasculare (Johnson și colab., 1983).

Macrofagele dețin un rol important în constituirea leziunilor renale. Macrofagele sînt primele elemente celulare ale infiltratului inflamator în boala acută a serului și formează majoritatea celulelor inflamatorii în faza autoloagă a nefritei nefrotoxice cu ser antimembrană bazală glomerulară (Couser și Salant, 1982; Johnson și colab., 1983). După dispariția polimorfonuclearelor, macrofagele persistă în focarul inflamator peste 72 de ore și sînt responsabile de proteinuria tardivă din nefrita nefrotoxică (Van Es, 1981). Macrofagele conțin și eliberează proteaze și radicali citotoxici, după ce în prealabil s-au fixat pe fragmentul Fc al anticorpilor antimembrană bazală glomerulară. Sub acțiunea unor peptide trombocitare și a fibrinei, macrofagele se diferențiază epitelioid și participă la formarea excrescențelor semilunare glomerulare (Border, 1983). Studii efectuate cu macrofage marcate radioactiv au demonstrat că mononuclearele din infiltratul inflamator glomerular au origine medulară (Couser și Salant, 1982). Ablația macrofagelor prin iradiere sau administrare de seruri specifice a prevenit proteinuria din faza autoloagă a nefritei nefrotoxice (Johnson și colab., 1983).

În concluzie, potențialul lezional al complexelor imune este dependent și proporțional cu volumul de mediatori umorali și celulari recrutați și activați. Arsenalul utilizat este același cu cel folosit de organism în respingerea agresiunilor externe.

Autoanticorpii sînt reactanți imuni cu rol controversat în patogeneza nefropatiei lupice. Experimental s-a produs proteinurie exclusiv prin imunoglobuline sau prin fragmentul Fa'b' antimembrană bazală glomerulară (Salant și colab., 1982).

Limfocitele T citotoxice natural și T sensibilizate cu acțiune mediată anticorpic sînt implicate în apariția leziunilor renale. La 30–60 minute de la injectarea unui ser antimembrană bazală glomerulară, se observă prezența limfocitelor și scăderea sarcinilor electronegative din lamina internă. Pretratarea modelului cu ser antilimfocitar reduce pierderea sarcinilor electronegative și proteinuria (Couser și Salant, 1982). Experimental, s-a provocat atrofie tubulară și fibroză interstițială prin transfer de limfocite T sensibilizate față de antigene tubulare. În unele cazuri, s-au izolat limfocite circulante sensibilizate față de antigene tubulare (Johnson și colab., 1983). În nefropatia lupică cu leziuni tubulointer-

stiţiale, s-au observat numeroase limfocite şi mononucleare peritubular şi interstiţial (McCluskey, 1983). Cu toate acestea, nu există dovezi directe asupra acţiunii citotoxice a limfocitelor în nefropatia lupică.

Diverşi factori *neimuni* (hipertensiunea arterială, infecţiile, suprasolicitarea nefronilor restanţi etc.) contribuie la agravarea nefropatiei lupice. În numeroase cazuri, s-a observat agravarea funcţiei renale prin mecanisme neimune, în perioadă imunologic inactivă, confirmată prin titrul anticorpilor anti-ADN nativ şi al complementului seric normalizat şi funcţia limfocitelor T_s restabilită (Cheigh şi colab., 1983; Coplon şi colab., 1983; Raskova, 1984). Cu toate acestea, mecanismele patogenice imune intervin chiar şi în fazele avansate de nefropatie lupică cu insuficienţă renală în stadiul uremic, aşa după cum o demonstrează recidiva bolii pe transplantul renal (Amend şi colab., 1981).

Morfopatologic. Leziunile glomerulare sînt predominante şi se caracterizează printr-o diversitate care variază de la un caz la altul sau chiar la nivelul aceluiaşi rinichi. Leziunile pot fi difuze sau focale, globale sau segmentare. Diverse tipuri de modificări structurale glomerulare au fost descrise în această afecţiune, fiecare cu o anumită semnificaţie prognostică.

Leziuni glomerulare minime, vizibile în microscopia optică, au fost semnalate la aproape 1/3 din bolnavii cu lupus eritematos sistemic. Se găsesc discrete proliferări ale celulelor mezangiale, cu structurile tubulare şi vasculointerstiţiale normale.

Leziunile glomerulare proliferativ-focale se caracterizează printr-o hipercelularitate a celulelor mezangiale şi epiteliale dintr-un anumit număr de glomeruli. Mici depozite de fibrină se pot găsi în spaţiul de filtrare, cu necroze segmentare ale unor anse capilare şi trombi intracapilari (glomerulita focal-segmentară) (fig. 2.6). Modificările vasculare şi interstiţiale sînt de importanţă minoră.

Leziunile membranoase reprezintă alterări structurale similare cu cele din glomerulonefrita membranoasă idiopatică. Capilarele glomerulare apar îngroşate uniform şi difuz prin depozite PAS-pozitive subepiteliale. Pe impregnarea argentică se poate observa un contur neregulat al laminei rara externă datorită depozitelor neargirofile extramembranoase situate între expansiunile argirofile ale laminei densa (aspect striat sau „în roată dinţată") (fig. 2.7). Numărul celulelor mezangiale este uşor crescut. Alte structuri glomerulare sînt de aspect normal.

Leziunile glomerulare proliferativ-difuze reprezintă cel mai frecvent aspect întîlnit în nefropatia lupică. Hipercelularitatea constituie o modificare comună fiind dată de celulele mezangiale (fig. 2.8). Au un caracter difuz şi focal sau focal şi segmentar. Spaţiul mezangial este lărgit prin proliferarea celulelor mezangiale şi creşterea matricei mezangiale. Se pot observa mici depozite granulare mezangiale, neargirofile, care se colorează în roşu prin metoda tricrom-Masson. Celulele epiteliale pot fi proliferate, cu formarea de semilune epiteliale şi fibrină în spaţiul de filtrare. În unii glomeruli se pot observa simfize parietocapilare. Pereţii capilarelor periferice pot fi îngroşaţi şi se colorează intens PAS-pozitiv şi prin impregnarea argentică. Îngroşarea este dată de depozite electronodense de imuno-

Scanned with OKEN Scanner

complexe şi fibrinogen subendoteliale, constituind aşa-zisa leziune de *wireloop*, care a fost mult timp considerată drept caracteristică în nefropatia lupică (fig. 2.9). Alterări şi îngroşări segmentare ale pereţilor capilarelor sînt similare cu cele din glomerulonefrita membranoasă sau membranoproliferativă.

Corpii hematoxilinici (corpii Gross) au fost descrişi pentru prima dată în arteriolele miocardului şi apar şi în nefropatia lupică, fiind consideraţi caracteristici pentru această boală. Se găsesc în ghemul capilar glomerular şi mai rar în hil sau în grosimea vaselor renale. Sînt constituiţi din mici agregate de material amorf care se colorează în purpuriu cu hematoxilină-eozină sau în roşu-purpuriu prin coloraţia Feulgen, avînd un volum variabil (atingînd uneori dimensiunea nucleului unui limfocit), de formă rotundă sau ovalară, imprecis delimitaţi (fig. 2.10). Au o compoziţie chimică complexă, fiind constituiţi din ADN depolimerizaţi, gamaglobuline, baze purinice şi pirimidinice. Se consideră că ar proveni din nucleii leucocitelor dezintegrate, migrate în spaţiul mezangial.

În evoluţia nefropatiei lupice se disting *leziuni active* şi respectiv *inactive*. Printre leziunile active se menţionează: proliferarea celulelor endoteliomezangiale şi a celulelor epiteliale parietale adiacente, focare de necroză fibrinoidă asociate cu proliferarea celulelor epiteliale, ducînd la formarea de semilune epiteliale şi la simfize parietocapilare, corpii hematoxilinici, care se disting de resturile celulare din focarele de necroză fibrinoidă, şi leziunea de *wireloop*. Printre leziunile glomerulare inactive, se găsesc focarele de scleroză şi de aderenţe fibroase şi hialinizările centrolobulare care amintesc aspectul din glomerulonefrita cronică lobulară primitivă.

În afara glomerulilor, pot fi afectate şi micile artere intrarenale, prezentînd unele leziuni similare cu cele din poliarterita nodoasă. În glomerulopatia lupică activă, se pot asocia infiltrate limfocitare interstiţiale, modificări tubulare, cu cilindri leucocitari şi hematici.

În evoluţie, nefropatia lupică duce la scleroze globale ale ghemului capilar glomerular, cu fibroza capsulei glomerulare şi fibroză interstiţială difuză, amintind aspectul dezorganizărilor structurale din stadiul avansat al glomerulonefritei cronice.

Examinarea în imunofluorescenţă a preparatelor bioptice renale, care prezentau modificări structurale minore în microscopia optică, a semnalat acumulări mezangiale şi depozite liniare de IgG de-a lungul membranelor bazale capilare (fig. 2.11). În leziunile glomerulare proliferativ-focale, apar depozite focalomezangiale de IgG, IgA şi IgM, pe cînd în cele proliferativ-difuze depozitele sînt constituite predominant din IgG şi complement cu un aspect granular sau liniar. Depozite masive de IgG şi IgM au fost semnalate în zonele de necroză fibrinoidă a capilarelor glomerulare.

La microscopul electronic, modificările ultrastructurale corespund diferitelor stadii de evoluţie ale bolii. În formele uşoare, apare îngroşarea membranelor bazale capilare, cu depozite electronodense intramembranoase şi în mezangiu (fig. 2.12). În nefropatia lupică proliferativ-difuză, se remarcă o îngroşare a membranelor bazale, cu depozite electronodense de material granular în poziţie subendotelială, dînd aspectul caracteristic de *wireloop*, vizibil şi în microscopia optică (fig. 2.13). La acestea, se mai

pot adăuga depozite subepiteliale şi mezangiale. Un aspect particular îl constituie prezenţa intraendotelială a structurilor *virus-like* şi a microtubulilor citoplasmatici de 200–240 Å, consideraţi ca produse de reacţie ale reticulului endoplasmatic faţă de o infecţie virală. Corpii hematoxilinici apar ca agregate electronoopace de cromatină nucleară.

Tablou clinicobiologic. Proteinuria este cel mai frecvent şi precoce semn de afectare renală şi este prezentă la 50% din cazuri. Dintre acestea, 1/3 prezintă sindrom nefrotic (Adu şi Cameron, 1982). Hematuria este întîlnită la 35% din cazuri, leucocituria la 30%, hipertensiunea arterială la 8–10%, insuficienţa renală la 5–12% (Koffler şi Kunkel, 1982; Baldwin, 1983). În 1–2% din cazuri, insuficienţa renală evoluează rapid progresiv (Adu şi Cameron, 1982).

În raport cu caracterele leziunilor, se descriu mai multe forme anatomoclinice, cu particularităţi de prognostic şi răspuns terapeutic.

Forma mezangială de afectare glomerulară evoluează de regulă asimptomatic. Ocazional se observă hematurie, proteinurie, sindrom nefrotic. Hipertensiunea arterială şi insuficienţa renală sînt de regulă absente. Evoluţia şi răspunsul terapeutic la corticosteroizi sînt favorabile, cu normalizarea sedimentului urinar în majoritatea cazurilor. Persistenţa sau agravarea proteinuriei şi/sau hematuriei marchează trecerea spre forma proliferativ-focală sau difuză de glomerulopatie lupică (Rothfield, 1983; Ginzler şi colab., 1974).

Forma proliferativ-focală se exprimă clinic prin proteinurie în 75% din cazuri, dintre care 8–10% fac sindrom nefrotic. Hematuria este prezentă în 35% din cazuri. La majoritatea bolnavilor, hipertensiunea arterială şi insuficienţa renală sînt absente. Sub corticoterapie, 50% din cazuri se remit, 30% rămîn cu modificări minore ale sedimentului urinar, iar 20% evoluează nefavorabil spre formele proliferativ-difuză sau membranoasă de glomerulopatie (Baldwin, 1983; Magil şi colab., 1982).

Forma proliferativ-difuză de glomerulopatie se manifestă prin proteinurie variabilă, hematurie micro- sau macroscopică, leucociturie şi cilindrurie. Sindromul nefrotic este prezent la 30–50% din cazuri, hipertensiunea arterială la 35–40%, insuficienţa renală cronică la 3–6% din cazuri. Răspunsul terapeutic la corticosteroizi este bun la 35–40% din bolnavi şi defavorabil la restul, cu o rată de supravieţuire de 60% la 5 ani de la debut (Koffler şi Kunkel, 1982; Adu şi Cameron, 1982).

Forma membranoasă de glomerulopatie lupică se prezintă clinic, în peste 90% din cazuri, cu proteinurie sau sindrom nefrotic. În mod frecvent, sindromul nefrotic este de tip „impur", cu hematurie, leucociturie şi, la peste 1/3 din cazuri, cu hipertensiune arterială. Insuficienţa renală cronică este semnalată într-un procent de 10–15%. Aproximativ 30–35% din cazuri răspund favorabil la corticosteroizi, restul înregistrînd o evoluţie lent progresivă, cu peste 90% supravieţuiri la 5 ani de la debut (Baldwin, 1983; Rothfield, 1983).

Forma de glomerulopatie cu proliferări semilunare extracapilare înregistrează o evoluţie rapid progresivă spre insuficieţă renală. Majoritatea cazurilor nu răspund la corticosteroizi. Terapia imunosupresivă,

Scanned with OKEN Scanner

anticoagulantă, plasmafereza, megadozele de corticosteroizi produc ocazional ameliorări (Jones, 1985). Aceeaşi evoluţie defavorabilă o au şi formele de nefropatie lupică cu vasculită necrozantă a arterelor şi arteriolelor renale, exprimată clinic prin hipertensiune arterială cu valori ridicate (peste 200/120 mmHg) şi lipsă de răspuns terapeutic (Whiting O'Keefe şi colab., 1982; Adu şi Cameron, 1982).

Afectarea tubulointerstiţială se asociază mai frecvent cu formele proliferative de glomerulopatie lupică şi produce proteinurie moderată (sub 1 g pe zi) de tip tubular, acidoză tubulară, preponderent forma distală, hiperpotasemie şi, în unele cazuri, insuficienţă renală acută (Tron şi colab., 1979).

Scleroza glomerulară difuză şi fibroza interstiţială sînt stadii lezionale terminale afuncţionale, responsabile de reducerea suprafeţei de filtrare glomerulară şi distorsiunea unor zone tubulare renale. Între scleroza glomerulară şi gradul de insuficienţă renală există o strînsă corelaţie: cu cît numărul de scleroze glomerulare este mai mare, cu atît gradul insuficienţei renale este mai sever. Analiza valorii predictive a mai multor parametri clinici, biologici şi morfologici la bolnavii cu nefropatie lupică a arătat că gradul de scleroză glomerulară exprimat semicantitativ se corelează cel mai bine cu durata de supravieţuire (Austin şi colab., 1983). Scleroza glomerulară este o leziune reparatoare afuncţională, lipsită de cotă de reversibilitate terapeutică, şi reflectă suprafaţa de filtrare glomerulară ireversibil pierdută. Este important de reţinut că scleroza glomerulară, fibroza interstiţială, atrofia tubulară recunosc cauze diferite (mecanice, infecţioase, imunologice etc.), ceea ce explică de ce insuficienţa renală se poate agrava în absenţa semnelor clinice sau biologice de evolutivitate a LES.

Nu întotdeauna diversitatea tablourilor histologice au un corespondent clinic sau biologic specific, astfel încît adesea forma histologică de nefropatie lupică nu poate fi dedusă în absenţa biopsiei renale. Proteinuria poate fi expresia unor leziuni glomerulare anodine (glomerulopatie mezangială sau focală) sau dimpotrivă severe (glomerulopatia proliferativ difuză sau cu scleroză difuză). Analiza calitativă a proteinuriei şi urmărirea ei în dinamică sporesc considerabil valoarea diagnostică, dar nu înlocuiesc informaţia furnizată de biopsia renală. Pe de altă parte, biopsii renale seriate au relevat că, pe un interval de urmărire de 1—12 ani, rata de transformare a tipului histologic de glomerulopatie este de 7,4—56%, astfel încît datele histologice iniţiale nu pot fi extrapolate în timp (Stricker şi colab., 1973; Lee şi colab., 1984).

Prognosticul afectării renale este determinat de factori clinici, biologici, imunologici şi histologici. Analiza multivariativă a unui grup de variabile a demonstrat că vîrsta tînără, nivelul ridicat al creatininei, proteinuria şi indicele biologic de activitate al bolii, calculat prin însumarea unor punctaje acordate pentru scăderea complementului seric şi creşterea numărului de hematii în urină, corelează semnificativ statistic cu evoluţia defavorabilă a nefropatiei lupice (Whiting O'Keefe şi colab., 1982). După unii autori, aceeaşi semnificaţie de prognostic defavorabil o au şi sindromul nefrotic prezent la debutul bolii, caracterul neselectiv al protei-

Scanned with OKEN Scanner

nuriei glomerulare şi apariţia produşilor de degradare a fibrinogenului şi a lanţurilor uşoare în urină peste 20 μg/ml (Epstein şi Grausz, 1974; Fries, 1978; Wallace şi colab., 1982). S-a observat că nivelul ridicat al complexului de atac membranolitic C_{5-9} corelează statistic mai bine decît C_3 sau CH_{50} cu riscul de afectare renală, dar nu şi cu gravitatea leziunilor renale (Falk şi colab., 1985). Formele de LES iatrogen sau cu deficit congenital de C_4 sau C_2 înregistrează de regulă o evoluţie benignă a afectării renale (Glass şi colab., 1976; Mascart-Lemone şi colab., 1983).

Nu există o corelaţie semnificativă statistic între nivelul seric al complexelor imune circulante şi gravitatea leziunilor renale (Adu şi Cameron, 1982; Rothfield, 1983). Nivelul creatininei ca atare are o valoare prognostică mai mică decît variaţia acestuia sub tratament, deoarece leziunile glomerulare au cote diferite de reversibilitate terapeutică (Austin şi colab., 1983). Evoluţia mai severă a afectării renale la copii şi bărbaţi faţă de femei este controversată de către unii autori (Adu şi Cameron, 1982; Schaller, 1982).

Informaţiile morfologice cresc semnificativ puterea predictivă a datelor clinice, biologice şi imunologice (Whiting O'Keefe şi colab., 1982; Austin şi colab., 1983). Astfel modificările glomerulare mezangiale au caracter benign şi nu produc sindrom nefrotic sau insuficienţă renală, atîta timp cît rămîn stabile (Baldwin, 1977). Leziunile glomerulare de tip proliferativ focal dezvoltă rar sindrom nefrotic sau insuficienţă renală. Rata de supravieţuire la 5 ani de la debut este de 70—90 %, probabil datorită transformării într-o formă mai severă de glomerulopatie lupică (Ginzler şi Blumenthal, 1982). Biopsii renale seriate au demonstrat că rata medie de transformare a tuturor glomerulopatiilor lupice, pe un interval de urmărire de 1—12 ani, este de 29 %, în majoritatea cazurilor de la forme benigne (mezangială, proliferativ-focală) la forme severe (proliferativ-difuză, membranoasă) şi rar invers (Ginzler şi Blumethal, 1982; Lee, 1984). În contrast cu celelalte forme de glomerulopatie lupică, glomerulopatia membranoasă participă rar în circuitul transformărilor histologice (Rothfield, 1983). Se presupune că glomerulopatia mebranoasă urmează un curs patogenic distinct faţă de filiaţia glomerulopatie mezangială → glomerulopatie proliferativ-focală → glomerulopatie proliferativ-difuză, fapt contestat de unii autori. Riscul de transformare histologică a unei glomerulopatii nu poate fi determinat morfologic, dar momentul virajului poate fi surprins clinic şi biologic prin apariţia hipertensiunii arteriale, creşterea proteinuriei sau modificarea tipului electroforetic de proteinurie. Forma proliferativ-difuză de glomerulopatie lupică are un prognostic sever, cu o frecvenţă a insuficienţei renale de 12—15 % şi cu o rată de supravieţuire la 5 ani de 50—80 % (Baldwin şi colab., 1977; Rothfield, 1983). Tipul membranos de glomerulopatie lupică se caracterizează printr-o evoluţie lent progresivă spre insuficienţă renală, cu rata de supravieţuire la 5 şi la 10 ani de 79 % şi respectiv 57 % (Ginzler şi Blumenthal, 1982; Adu şi Cameron, 1982).

Gradul de acurateţă al prognozei morfologice sporeşte considerabil dacă se face o distincţie între caracterul activ şi cel cronic al leziunilor glomerulare şi dacă sînt luaţi în calcul mai mulţi parametri morfologici glomerulari tubulointerstiţiali şi arteriali semicuantificaţi, în locul unei singure informaţii histologice cu caracter general, ca de exemplu tipul de

glomerulopatie. Excrescențele glomerulare, trombozele capilare, necroza fibrinoidă arteriolară, depozitele electronodense localizate subepitelial sînt leziuni active cu prognostic defavorabil (Kant și colab., 1981; Adu și Cameron, 1982; Rothfield, 1983). Bolnavii cu tromboze glomerulare dezvoltă frecvent excrescențe și scleroză glomerulară cu hipertensiune arterială severă și insuficiență renală rapid progresivă (Cameron, 1979). Necroza fibrinoidă arterială renală asociază constant hipertensiunea arterială cu o evoluție accelerată și cu insuficiență renală acută.

Fibroza glomerulară și interstițială, hialinoza, scleroza, atrofia tubulară sînt leziuni cu caracter cronic, terminal, grad redus de reversibilitate terapeutică și prognostic sever. Analiza multivariativă a mai multor parametri morfologici a demonstrat că scleroza glomerulară este cel mai bun indicator de prognostic al nefropatiei lupice (Whiting O'Keefe și colab., 1982; Austin și colab, 1983). Astfel, pe un interval mediu de urmărire de 7,5 ani, procentul bolnavilor cu insuficiență renală a fost de 20%, pentru cazurile cu număr redus de scleroze glomerulare, și de 90%, pentru acelea cu frecvente scleroze glomerulare (Carette și colab., 1983).

Tratamentul nefropatiei lupice este individualizat, în raport cu forma clinică, tipul histologic, stadiul funcțional, gradul de activitate imunologică, vîrsta, sexul, stările morbide asociate. Datele clinice biologice și imunologice stabilesc caracterul acut, cronic sau rapid progresiv al nefropatiei lupice, gradul de activitate și stadiul funcției renale. Deoarece substratul morfologic și răspunsul terapeutic al proteinuriei și insuficienței renale este diferit, pentru a se evita un tratament potențial periculos în cazurile rezistente terapeutic sau la care răspunsul este modest, se recomandă efectuarea biopsiei renale la toți bolnavii cu proteinurii mai mari de 1,5 g/zi sau creatinină peste 1,5 mg%. Răspunsul terapeutic este evaluat prin controlul tensiunii arteriale și al edemelor, prin aspectul cantitativ și calitativ al proteinuriei, prin nivelul creatininei, titrul anticorpilor anti-ADN nativ dublu-catenar, complementul seric și biopsia renală de control.

Regimul igienodietetic. Cantitatea de proteine admisă pe zi variază de la caz la caz și se determină în raport cu sexul, vîrsta, greutatea corporală a bolnavului, gradul de retenție azotată, pierderile urinare de proteine. Aportul de hidrocarbonați și lipide se reduce moderat pe toată perioada tratamentului de atac cu corticosteroizi și la bolnavii cu hiperlipoproteinemie, în cadrul sindromului nefrotic. Pentru a se preveni catabolismul propriilor proteine, se asigură cel puțin 25 calorii/kg-corp/zi. Necesarul de clorură de sodiu se limitează la 1—3 g/zi (0,66—1 g Na/zi), îndeosebi la bolnavii cu edeme și hipertensiune arterială și pe durata tratamentului cu corticosteroizi. Pierderile urinare de potasiu provocate de corticosteroizi și diuretice se corectează cu clorură de potasiu 1—2 g/zi. Hipocalcemia și osteoporoza induse de corticosteroizi, insuficiența renală și sindromul nefrotic necesită un aport crescut de calciu și vitamina D_2. Se asigură nevoile zilnice de vitamina A, C, E. Pe toată perioada acută a nefropatiei lupice, bolnavul va păstra repausul la pat.

Corticosteroizii s-au impus în tratamentul nefropatiei lupice, deși nu există studii de control cu lot martor. Analiza curbelor actuariale de supraviețuire în LES a arătat că corticosteroizii au redus rata mortali-

tăţii, cu o creştere semnificativă a duratei de viaţă (Ginzler şi Blumenthal, 1982). Corticosteroizii sînt indicaţi în toate formele de nefropatie lupică, inclusiv mezangială, întrucît evoluţia acestora este impredictibilă, cu agravare în peste 30% din cazuri (Ginzler şi colab, 1974; Lee, 1984). Indicaţia corticoterapiei este controversată în formele de nefropatie lupică cu insuficienţă renală cronică avansată (creatinina peste 5 mg%) sau cu leziuni renale cu grad redus de reversibilitate. În aceste cazuri riscul infecţiilor, diselectrolitemiilor etc. depăşeşte beneficiile terapeutice aşteptate. Studii de control cu lot martor au arătat că mortalitatea bolnavilor cu nefropatie lupică şi insuficienţă renală cronică avansată este mai mare în grupul tratat cu corticosteroizi, faţă de lotul martor (Cheigh şi colab., 1983; Coplon şi colab., 1983). Pe de altă parte, biopsii renale efectuate la bolnavi cu insuficienţă renală cronică avansată, candidaţi la transplant renal, au relevat prezenţa a numeroase leziuni histologice active (Baldwin şi colab., 1977; Appel şi colab., 1978). În unele cazuri, s-au constatat semne clinice şi biologice de activitate LES cu recidiva afectării renale pe transplantul renal, ceea ce pledează în favoarea continuării tratamentului cu corticosteroizi chiar şi în stadiile avansate de nefropatie lupică (Rascova, 1984). Decizia de a începe sau continua tratamentul cu corticosteroizi, în aceste cazuri, trebuie individualizată şi se bazează pe o evaluare realistă a raportului dintre beneficiile terapeutice posibile şi riscurile imediate şi tardive ale unui tratament potenţial periculos.

Cazurile de LES cu glomerulopatie mezangială sau proliferativ-focală şi toate cazurile cu proteinurie glomerulară moderată (sub 1 g/zi) de tip selectiv sînt tratate cu prednison 0,8—1 mg/kg-corp/zi, zilnic. Formele de glomerulopatie lupică proliferativ-difuză şi toate cazurile de glomerulopatie membranoasă, la care proteinuria s-a agravat cantitativ şi mai ales calitativ, sînt tratate cu prednison 1—1,5 mg/kg-corp/zi, zilnic. Formele grave de glomerulopatie lupică (cu excrescenţe glomerulare semilunare, cu leziuni tubulointerstiţiale, cu afectare arterială renală), precum şi cazurile la care insuficienţa renală are evoluţie rapid progresivă sau se asociază cu hipertensiunea arterială severă (peste 220/120 mmHg) sînt tratate cu doze mari de prednison 1,5-2 mg/kg-corp/zi, zilnic. O variantă terapeutică pentru cazurile cu proteinurie masivă sau cu retenţie azotată rapid progresivă (creşterea creatininei cu mai mult de 33% într-un interval de 3 luni) şi nonresponsivă la tratamentul uzual o reprezintă tratamentul parenteral de scurtă durată cu megadoze de corticosteroizi (*pulse therapy*). Astfel, timp de trei zile consecutiv lunar, o singură dată sau mai multe luni la rînd, pînă la obţinerea rezultatului dorit, se administrează în perfuzie 1000 mg/zi metilprednison (Urbason) asociat cu 40 mg/zi prednison pe cale orală (Kimberly şi colab., 1978). Reducerea debitului de proteine şi a gradului de insuficienţă renală a fost observată la 30—100% din cazuri (Cameron şi colab., 1979; Kimberly şi colab., 1978). Răspunsul terapeutic este mai bun la bolnavii cu activitate imunologică intensă (titrul anticorpilor anti-ADN nativ dublu-catenar ridicat, complexe imune circulante numeroase, nivel scăzut al CH_{50}) şi la care agravarea proteinuriei sau a insuficienţei renale este recentă.

Studii comparative efectuate cu dexametazon, hidrocortizon şi metilprednison au arătat că, pentru aceeaşi doză antiinflamatorie, metilprednisonul deţine o activitate imunosupresivă superioară celorlalte două

droguri (Rosemberg și Lysz, 1981). Cele mai frecvente complicații observate în cursul *pulse therapy*-ei au fost moartea subită, diselectrolitemiile, infecțiile cu germeni oportunistici (*Pneumocystis carinii*, nocardia), psihozele. Deși riscurile sînt numeroase, totuși dozele inițiale foarte mari sînt de preferat, întrucît răspunsul terapeutic este mai bun și mai prompt, iar durata tratamentului și implicit doza totală pe cură este mai mică. Unele dintre acțiunile corticoterapiei, ca de exemplu inhibiția blastogenezei și a unor funcții limfocitare, precum și agregarea leucocitară indusă de C_{5a}, sînt dependente de doză și se exprimă numai la concentrații ridicate de metilprednison (1–10 μg/ml.). Durata corticoterapiei nu poate fi prestabilită. Doza de atac se menține în medie 3 săptămîni pînă la ameliorarea sedimentului urinar, reducerea proteinuriei și a retenției azotate, scăderea titrului anticorpilor anti-ADN nativ dublu-catenar, creșterea nivelului CH_{50}.

Nu dispunem de criterii precise în ceea ce privește oprirea tratamentului cu costicosteroizi. În mod orientativ, doza de întreținere de 10–15 mg/zi, se administrează zilnic timp de 6–12 luni. Spre deosebire de alte boli, administrarea corticosteroizilor „în zi alternă" nu a dat satisfacție în LES.

2 *Imunosupresivele.* Studii randomizate cu lot martor au demonstrat că la bolnavii tratați cu costicosteroizi și imunosupresive (Ciclofosfamidă, Imuran), rata deteriorării funcției renale, frecvența insuficienței renale avansate și mortalitatea de cauză renală este mai mică decît la bolnavii tratați exclusiv cu corticosteroizi (Donadio și colab., 1978; Steinberg, 1980; Dinant și colab., 1982; Balow și colab., 1984). Numărul redus de cazuri studiate nu permite o departajare semnificativă statistic între ciclofosfamidă, Imuran și Leukeran (Felson și colab., 1984). Totuși, unii autori preferă în ordine: Ciclofosfamida, Imuranul și Leukeranul (Donadio și colab., 1978; Carette și colab., 1983). Diverse echipe au testat cu succes terapia imunosupresivă combinată (Ciclofosfamidă și Imuran, cîte 1 mg/kg-corp/zi, fiecare) sau secvențială prin alternarea lunară a Ciclofosfamidei 2–4 mg/kg-corp/zi cu Imuran 2–4 mg/kg-corp/zi (Dinant și colab., 1982). Durata tratamentului imunosupresiv variază între 4 și 12 luni, cu unele excepții pînă la 24 luni (Belson și Anderson, 1984). În formele grave de nefropatie lupică, Ciclofosfamida poate fi administrată intravenos 0,5–1 g/m², la fiecare 3 luni (Dinant și colab., 1982; Austin și colab., 1986) sau 0,6–1 g/m² de 2 sau 3 ori la 2 zile interval (Fauci și colab., 1978). Principalele accidente provocate de Ciclofosfamidă sînt cistita hemoragică, alopecia, trombocitopenia, leucopenia, infecțiile, neoplasmul vezical, hepatita toxică (Bacon și Rosenberg, 1982; Plotz și colab., 1979). Ciclofosfamida se asociază cu corticoterapia în tratamentul glomerulonefritei membranoproliferative și în formele cu excrescențe semilunare glomerulare, cu insuficiență renală rapid progresivă sau cu hipertensiune arterială severă (Austin și colab., 1986). Pe tot cursul tratamentului, hemograma se va repeta periodic.

3 *Plasmafereza* realizează o epurare rapidă și eficientă a complexelor imune circulante, a crioglobulinelor, anticorpilor citotoxici etc., cu ameliorarea insuficienței renale sau a sindromului neurologic, la 16% din cazuri, pe o perioadă de cel puțin 5 luni (Jones, 1985). Întrucît, la 10–12 zile

după întreruperea plasmaferezei, titrul anticorpilor şi a complexelor imune circulante creşte debordant (efect de *rebound*), cu reapariţia simptomelor iniţiale, plasmafereza se repetă periodic la 2—3 zile interval, timp de 7—30 zile şi se asociază *în mod obligatoriu* cu costicosteroizii şi cu imunosupresivele.

Asocierea dintre plasmafereză şi imunosupresive este superioară acţiunii lor luate separat, întrucît combină răspunsul prompt al plasmaferezei cu efectul terapeutic de lungă durată al imunosupresivelor. Plasmafereza în asociere cu corticosteroizii şi imunosupresivele este rezervată exclusiv cazurilor de LES imunologic active (complexe imune circulante sau crioglobuline în titru ridicat, complement seric scăzut), cu afectare renală severă neresponsivă la tratamentul imunosupresiv uzual şi evoluţie rapidă a insuficienţei renale. Metoda este grevată de riscul infecţiilor, durata scurtă a răspunsului terapeutic, preţul de cost ridicat, astfel încît formele moderate de nefropatie lupică nu vor fi tratate prin plasmafereză (Wei şi colab., 1983).

Terapia *antiagregantă trombocitară* (dipiridamol, sulfinpirazonă, acid acetilsalicilic) şi *anticoagulantă* (heparină, antivitamine K), favorabilă în unele tipuri de glomerulopatii (Zimmerman şi colab., 1983; Donadio şi colab., 1983), nu a dat rezultate concludente în nefropatia lupică (Koffler şi Kunkel, 1982; Border, 1983; Baldwin, 1983). Sulfinpirazona este ineficientă terapeutic, iar acidul acetilsalicilic creşte riscul hemoragiilor digestive, în asociere cu corticosteroizii, şi provoacă hepatită toxică la bolnavii cu LES (Kimberly şi colab., 1978). Ocazional s-a raportat reducerea moderată a gradului de insuficienţă renală la cazurile tratate cu dipiridamol şi heparină (Donadio şi colab., 1982).

Antiinflamatoarele nesteroidiene (Indometacin, Ibuprofen) au fost abandonate în tratamentul sindromului nefrotic din LES deoarece scad sinteza de prostaglandine şi afectează hemodinamica intrarenală, cu reducerea filtrului glomerular (Parker, 1984). *Antimalaricele* nu au o acţiune dovedită în nefropatia lupică.

Imunomodulaţia cu Levamisol nu a dat satisfacţie în LES. Tratamentul cu ciclosporină A, prostaglandină F şi respectiv cu factor de transfer este în curs de evaluare. Teoretic, imunomodulaţia prin anticorpi monoclonali antiidiotopici are un cîmp larg de aplicaţie în LES.

Cazurile de nefropatie lupică cu insuficienţă renală cronică avansată sau rapid progresivă, neresponsivă terapeutic, necesită dializă pînă la practicarea transplantului renal. Riscul de recidivă a afectării renale, pe rinichiul transplantat, este de 1% (Amend şi colab., 1981; Coplon şi colab., 1983). Cazurile la care nu se poate practica transplantul renal vor fi dializate cronic, ca orişice insuficienţă renală cronică.

O parte dintre bolnavii cu nefropatie lupică şi insuficienţă renală cronică, supuşi dializei cronice, recuperează, îşi reduc gradul de insuficienţă renală şi pot abandona, pe o durată variabilă de timp, programul de dializă (Kimberly şi colab., 1983). Lotul de bolnavi la care dializa a putut fi oprită — fără agravarea insuficienţei renale, într-un interval de urmărire de şase luni — s-a caracterizat prin nefropatie lupică recent constituită (sub 2 ani) şi prin evoluţie rapidă a insuficienţei renale pre-dializă.

GLASS D., RAUM D., GIBSON D., *Inherited deficiency of the second component of complement*, J. Clin Invest., *58*, 853.
GRAINDORGE P. P., MAHIEU P. R., *Radioimmunologic methods for detection of antitubular basement membrane antibodies*, Kidney Int., 1978, *14*, 594.
GROSSMAN CH. J., *Interactions between the gonadal steroids and the immune system*, Science, 1985, *227*, 257.
GYORKEY F., SINCOVICS J. C., *Microtubules of SLE*, Lancet, 1972, *1*, 131.
HARDIN J. A., CRONLUND M., HABER E., *Activation of blood clotting in patients with systemic lupus erythematosus. Relationship to disease activity*, Amer. J. Med., 1978, *65*, 430.
HOLT P. J. L., POPOVIC M., *Alteration of T-cell function by serum factor in rheumatic arthritis and SLE*, in : *Infections and Immunology in Rheumatic Diseases* (sub red. D. C. Dumonde), Blackwell, Oxford, 1976, p. 467.
HUGNES G. R. V., COHEN S. A., *Anti-DNA activity in SLE*, Ann. Rheum. Dis., 1971, *30*, 259.
INCEFY G. S., *Effect of thymic hormones on human lymphocytes*, Clin. Immunol. Allerg., 1983, *1*, 95.
INMAN R. D., *Immune complexes in SLE*, Clin. Rheum. Dis., 1982, *8*, 49.
JERNE N. K., *The generative grammar of the immune system*, Science, 1985, *229*, 1057.
JOHNSON K. J., STRIKER G., KILLEN P., *Immunopathology of glomerular disease*, in : *Immuology and Inflamation* (sub. red. P.A. Ward), Elsevier, Amsterdam, 1983, p., 1.
JONES J. V., *Plasmapheresis in the treatment of immunological diseases*, Clin. Immunol. Allergy, 1985, p. 13.
KAMMER G. M., BIRCH E. R., POLMAR S. H., *Impaired immunoregulation in SLE : defective adenoside induced suppressor T lymphocyte generation*, J. Immunol., 1983, *130*, 1706.
KANT K. S., POLLACK V. E., WEISS M. A., *Glomerular thrombosis in SLE : prevalence and significance*, Medicine, 1981, *60*, 71.
KIM Y., FRIED P. S., DRESNER I. G., *Inherited deficiency of the second component of complement (C_2) with mebranoproliferative glomerulonephritis*, Amer. J. Med., 1977, *62*, 765.
KIMBERLY R. P., GILL J. R., BOWDEN R. E., *Elevated urinary prostaglandins and the effects of aspirin on renal function in lupus erythematosus*, Ann. Int. Med., 1978, *89*, 336.
KIMBERLY R. P., LOCKSHIM M. D., SHERMANN R. L., *Reversible end-stage lupus nephritis. Analysis of patients able to discontinue dialysis*, Amer. J. Med., 1983, *74*, 361.
KIRTLAND H. H., MOHLER D. N., HORWITZ D. A., *Alpha-methyldopa inhibition of suppressor lymphocyte function : a proposed cause of autoimmune hemolytic anemia*, New Engl. J. Med., 1980, *302*, 825.
KOFFLER D., KUNKEL H. G., *Immunologic aspects of renal disease in SLE*, in : *Clinical Immunology of Kidney* (sub red. J. B. Zabriskie et al), J. Wiley, New York, 1982, p. 361.
KURLAND L. T., HAUSER W. A., FERGUSON R. H., *Epidemiologic features of diffuse connective tissue disorders in Rochester, Minn 1951—1967, with special reference to SLE*, Mayo Clin. Proc., 1969, *44*, 649.
LAWLEY T. J., *Methods of detection of circulating immune complexes*, Clin. J. Immunol. Rheum., 1981, *1*, 383.
LEE H. S., MUJALS S. K., KASINATH B. S., *Course of renal pathology in patients with SLE*, Amer. J. Med., 1984, *77*, 612.
MADDISON P. J., ANA-negative SLE, Clin. Rheum. Dis., 1982, *8*, 105.
MADDOCK R. K., *Incidence of SLE by age and sex*, JAMA, 1965, *191*, 149.
MAGIL A. B., WADSWORTH L. D., LOEWEN M., *Monocytes and human renal glomerular disease. A quantitative evaluation*, Lab. Invest., 1981, *44*, 27.
MAGIL B. A., BALLON H. S., RAE A., *Focal proliferative lupus nephritis*, Amer. J. Med., 1982, *72*, 620.
MAKKER S. P., *Tubular basement membrane antibody-induced interstitial nephritis in SLE*, Amer. J. Med., 1980, *69*, 949.
MARRACK PH., KAPPLER J., *The T cell and its receptor*, Sci. Amer. J., 1986, *254*, 36.
MASCART-LEMONE F., HAUPTMANN G., GOETZ J., *Genetic deficiency of C_4 presenting with recurrent infections and a SLE-like disease*, Amer. J. Med., 1983, *75*, 295.
MC CLUSKEY R. T., *Immunologically mediated tubulo-interstitial nephritis*, in : *Tubulo-Interstitial Nephropathy, Contemporary Issues in Nephrology*, vol. 10, Churchill-Livingstone, New York, 1983, p. 121.

WHITTINGHAM S., MACKAY I. R., MATTHEWS J. D., *HLA-Gm interactions : clinical implications*, Clin. Immunol. Allerg., 1984, *4*, 623.
WEINSTEIN A., BORDWELL B., ROTHFIELD N., *Anti-native DNA antibodies and serum C_3 levels : candidates for the ARA preliminary criteria for the classification of SLE*, Arthr. Rheum., 1978, *21*, 602.
WEISS S. J., PEPPIN G., ORTIZ X., *Oxidative autoactivation of latent collagenose by human neutrophils*, Science, 1985, *27*, 747.
WOOSLEY R. L., DRAYER D. E., REIDENBERG M. M., *Effect of acetylator phenotype on the rate at which procainamide induces antinuclear antibodies and the lupus syndrome*, New Engl. J. Med., 1978, *298*, 1157.
WILLIAMS R. C. jr., *A second look at rheumatoid factor and other autoantibodies*, Amer. J. Med., 1979, *67*, 179.
WINCHESTER R. J., *Genetic aspects*, în : *Clinical Management of SLE* (sub red. P. H. Schur), Grune and Stratton, New York, 1983.
ZIMMERMAN S. W., MOORTHY A. V., DREHLER W. H., *Prospective trial of warfarin and dipiridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis*, Amer. J. Med., 1983, *75*, 920.
ZIZIC TH. M., *Gastrointestinal manifestations*, în : *Clinical Management of SLE* (sub red. P. H. Schur), Grune and Stratton, New York, 1983, p. 153.
ZIZIC T. M., MARCOUS C., HUNGERFORD D. S., *Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in SLE*, Amer. J. Med., 1985, *79*, 596.
ZURIER R. B., *SLE and pregnancy*, în : *Clinical management of SLE* (sub red. P. H. Schur), Grune and Stratton, New York, 1983, p. 221.
ZVAIFLER N. J., *Etiology and pathogenesis of SLE*, în : *Textbook of Rheumatology* (W. N. ed.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1981.

B. RINICHIUL ÎN DERMATOMIOZITĂ

Rinichiul este rareori afectat în cursul dermatomiozitei, colagenoză cu frecvență redusă, care apare la copii între 5 și 15 ani sau la adulți între 50 și 60 ani, predominînd la femei.

Etiopatogeneza bolii nu este precizată fiind posibil incriminată o tulburare imunitară (celulară și/sau umorală) sau intervenția unei infecții virale.

Tablou clinicobiologic. Este caracterizat la adult prin afectarea tegumentelor și a mușchilor striați. Semnele cutanate sînt reprezentate de asocierea unui eritem nepruriginos, roșu-violaceu, fără limite nete și a unui edem ferm, elastic, uneori dureros.

• Leziunile *cutanate* sînt dispuse în mod caracteristic :

— la față (periorbitar și la nivelul piramidei nazale și pometților asemănător leziunii din lupusul eritematos diseminat);

— pe coate și genunchi, unde eritemul are o nuanță mai vie și coexistă cu o reacție epidermică scuamoasă;

— pe fața dorsală a mîinilor, dispoziția leziunilor fiind în benzi longitudinale de-a lungul degetelor și mai ales la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene și interfalangiene; pot apărea și pusee poliartritice.

• Afectarea *musculară* realizează o polimiozită inflamatorie de intensitate variabilă, interesînd de obicei mușchii rădăcinilor extremităților și flexorii gîtului. Mușchii sînt tumefiați și indurați. În mod obișnuit, atingerea este bilaterală, simetrică și dureroasă, spontan și la presiune. Clinic se constată diminuarea forței musculare, tradusă prin dificultatea

de a trece din poziția „ghemuit" în poziție verticală, precum și prin diminuarea posibilității de ridicare în extensie a membrelor superioare. În cazurile grave, apar și tulburări ale mersului și ale gesturilor obișnuite, putînd fi afectați și mușchii feței, mușchii respiratori, precum și cei ai fonației și deglutiției. În stadiile avansate ale bolii, apare retracția și atrofia musculară, uneori cu fixare articulară în contractură, asociată de obicei cu osteoporoză (Șuțeanu și colab., 1979).

• Mai rareori apar și manifestări *viscerale* : miocardice, pulmonare (infecții nespecifice) și digestive (diaree, dureri colicative). Se apreciază că unul din primele semne de boală poate fi apariția sindromului Raynaud la nivelul degetelor.

La copil, dermatomiozita se caracterizează clinic și anatomopatologic prin asocierea frecventă a unei vasculite necrozante care îi conferă o gravitate în plus, fiind tradusă prin tromboze vasculare și infarcte viscerale. Manifestările vasculare predomină la nivelul pielii și țesutului subcutanat, dar interesează și tractul intestinal, producînd ulcerații și perforații uneori fatale (Romoșan și colab., 1981).

La adult este importantă cunoașterea asocierii dermatomiozitei, în aproximativ 20% din cazuri, cu cancere viscerale diverse (mai ales de sîn, ovar, tub digestiv, pulmon, precum și cu limforeticuloame maligne) (Sanchez și colab., 1978).

• *Asocierea cu alte boli de colagen* este o altă caracteristică a dermatomiozitei care creează în practică numeroase dificultăți diagnostice. Pot fi astfel asociate diverse polimiozite, poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos diseminat, sclerodermia sistemică, sindromul Gougerot-Sjögren sau boala mixtă a țesutului conjunctiv (sindromul Sharp).

Examenele complementare, efectuate în dermatomiozită, furnizează date prețioase pentru confirmarea diagnosticului :

• *Reacții inflamatorii nespecifice* : leucocitoză cu neutrofilie ; viteza de sedimentare și gamaglobulinele de obicei crescute, complementul seric scăzut. Frecvent se semnalează anemia și prezența factorului reumatoid.

• *Creșterea enzimelor serice de origine musculară* reprezintă un element diagnostic important, dar nespecific ; se constată în special creșterea creatinfosfokinazei, a transaminazelor (mai ales GOT), a lacticodehidrogenazei (LDH), alfabutirodehidrogenazei și aldolazei. Creatinuria este de regulă crescută (normal = 250 mg/24 ore), putînd ajunge la 1—2 g/24 ore, însă este nespecifică deoarece apare și în alte miopatii.

• *Electromiograma* mușchilor afectați clinic aduce argumente diagnostice fundamentale : potențialele electrice ale unităților motoare sînt polifazice, de scurtă durată și de amplitudine scăzută. În plus, apar potențiale fibrilatoare și descărcări repetitive de înaltă frecvență.

• *Biopsia musculocutanată* țintită relevă anomalii musculare importante : atrofie, degenerescență și necroză a fibrelor, distribuite mai ales perifascicular ; activitate regenerativă ; vacuolizarea sarcolemei ; variații ale dimensiunilor fibrelor musculare ; infiltrat inflamator mononuclear. Modificările cutanate nu sînt specifice fiind reprezentate de edem dermic și infiltrat limfohistiocitar ; spre deosebire de lupusul eritematos dise-

minat, lipsește lichefierea stratului bazal epidermic precum și fixarea de imunoglobuline și complement la nivelul joncțiunii dermoepidermice.

● *Fundul de ochi* poate arăta zone de edem peripapilar și pete mici atrofice în jurul vaselor retiniene.

MANIFESTĂRILE RENALE

Nu apar de obicei decît în stadiile avansate ale bolii și se pot traduce printr-o proteinurie și hematurie de intensitate redusă, sugerînd o afectare glomerulară, dar fără hipertensiune arterială. Evoluția duce rareori spre insuficiență renală. Complicațiile renale letale sînt excepțional de rare (Alexander și Kampf, 1977).

Morfopatologie. Se constată leziuni glomerulare care apar la un interval relativ scurt de la debutul clinic al bolii. Glomerulii sînt hipertrofiați, cu reducerea spațiului de filtrare. Capilarele glomerulare prezintă îngroșări neregulate prin depuneri de material PAS-pozitiv în spațiul subendotelial și mezangiu (fig. 2.14). Celulele endoteliale sînt tumefiate, obliterînd pe alocuri lumenul capilar. Spațiile mezangiale sînt lărgite printr-un spor de matrice mezangială neargirofilă, cu o discretă proliferare a celulelor mezangiale (fig. 2.15). Se constată și modificări vasculare și interstițiale care se caracterizează prin fibroza mediei arterelor interlobulare, cu infiltrate limfoplasmocitare și colagenizări perivasculare. Arteriolele hilului glomerular sînt îngroșate prin depuneri de substanță hialină și material mucoid. Tubii prezintă diferite grade de distrofie și microfocare de necroză epitelială.

Prognosticul dermatomiozitei este variabil, fiind în general mai rezervat la bărbați. Durata medie de supraviețuire este de doi ani la bărbați și cinci ani la femei și copii (Binet, 1977).

Tratamentul recomandat în dermatomiozită este corticoterapia (Prednison 1—1,5 mg/kg-corp/zi) care uneori poate produce ameliorări importante. După dispariția semnelor musculare, dozele vor fi scăzute lent și treptat cu cîte 5 mg la 2 săptămîni. După 1—2 ani, se va continua cu o doză de întreținere de 10—20 mg timp de alți 2—4 ani (Negoiță și Ardeleanu, 1983). În cazul unor rezultate nesatisfăcătoare, după 3—4 luni de aplicare a corticosteroizilor se pot asocia imunosupresoarele (Azatioprină, Ciclofosfamidă sau Clorambucil).

Terapia medicamentoasă trebuie asociată, în special la copii, cu proceduri fizioterapice pentru prevenirea contracturilor musculare și atitudinilor vicioase.

Bibliografie

ALEXANDER M., KAMPF D., *Hyperergische Bindegewebskrankheiten („Kollagenosen")*, Münch. med. Wschr., 1977, *119*, 1359.

BINET O., *Les dermatomyosites*. Concours Méd., 1977, *99*, 2789.

NEGOIȚĂ C. I., ARDELEANU M., *Polymyositis și dermatomyositis*, în: *Clinică medicală* (Negoiță C. I., Vlaicu R., Dumitrașcu D.), Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1983, p. 905.

ROMOŞAN I., MĂNESCU N., GOLEA O., ZOSIN C., *Dermatomiozită şi cancer. Observaţie asupra unui caz*, Timişoara Medicală, 1981, *26*, 62.
SANCHEZ A., CASSAN PH., LEVY R., *Dermatomyosites et cancer. À propos d'une observation*, Concours Méd., 1978, *100*, 912.
ŞUŢEANU ŞT., IONESCU-BLAJA V., MOANGĂ M., *Clinica şi tratamentul bolilor reumatice*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1979.

C. RINICHIUL ÎN SCLEROZA SISTEMICĂ PROGRESIVĂ (SCLERODERMIA)

Scleroza sistemică progresivă (SSP) sau sclerodermia este o boală caracterizată prin leziuni arteriolare proliferativ-obliterative sistemice, hiperreactivitate vasculară, exces de colagen în diverse ţesuturi, fibroză şi atrofie cutanată.

Sclerodermia îmbracă variate forme clinice de manifestare (Winkelmann, 1971):
— SSP de tip clasic;
— sindromul CREST, caracterizat prin: Calcinoză, fenomen Raynaud, afectare Esofagiană, Sclerodactilie, Teleangiectazii;
— sindromul mixt (sclerodermatomiozita);
— sclerodermia focală (morfeea);
— sclerodermia iatrogenă (după tratament prelungit cu bleomycin);
— sclerodermia profesională (după intoxicaţie cronică cu policlorură de vinil, siliciu etc.);
— sclerodermia metabolică (în porfirie, fenilcetonurie, amiloidoză);
— sclerodermia paraneoplazică (în sindromul carcinoid, carcinomul bronhic etc.).

Afectarea renală ocupă un loc important în SSP. Se apreciază că peste 80% din cazurile examinate biopsic prezintă diverse grade de afectare renală, iar insuficienţa renală este principala cauză de deces (Kovalchik şi colab., 1978; Rodnan, 1980; Nussbaum şi Le Roy, 1982).

Boala este uniform răspîndită geografic, fără preponderenţă rasială, cu o incidenţă de 4—5 cazuri pe an la 1 milion de locuitori (Winkelmann, 1971; Ungerer şi colab., 1983). Femeile sînt de 4—5 ori mai frecvent afectate decît bărbaţii. Boala este rară la copii şi vîrstnici, cu prevalenţă maximă în decada a 3-a şi a 4-a de viaţă (Winkelmann, 1971).

Etiologia sclerodermiei nu este cunoscută. Dovezile asupra etiologiei virale sau bacteriene nu sînt concludente. Ipoteza unor tulburări în metabolismul triptofanului, serotoninei sau fenilalaninei a fost în cele din urmă infirmată (Winkelmann, 1971; Hardy şi colab., 1971).

Intervenţia factorilor imuni în patogeneza SSP este sugerată de: asemănările clinice şi biologice dintre SSP şi diverse boli autoimune (LES, sindrom Sharp, sindrom Sjögren, tiroidită autoimună, dermatomiozită), de prezenţa frecventă a anticorpilor antinucleari (40—90%), a crioglobulinelor (40—50%), a factorului reumatoid (25—33%), a celulelor LE (10—

15%) şi de caracterul asemănător al infiltratului inflamator perivascular cu acela observat în rejetul cronic de grefă (Clark şi colab., 1971 a; Jordon şi colab., 1971).

Patogeneză. Principalele modificări din SSP constau în leziuni vasculare proliferativ-obliterative şi exces de colagen în ţesuturi. Iniţial modificările vasculare şi din ţesutul adiacent au caracter inflamator-proliferativ. Ulterior leziunile sînt dominate de fibroză, atrofie şi tulburări ischemice, secundare vasculitei obliterative.

Factori necunoscuţi produc leziuni endoteliale cu aderare şi agregare trombocitară, edem parietal, inflamaţie, creşterea permeabilităţii vasculare, activarea factorilor coagulării. Din serul bolnavilor cu SSP s-a izolat un *factor citotoxic endotelial*, diferit de imunoglobuline sau de complementul seric. Necroza parietală de tip fibronoid, depunerile parietale de fibrină, prezenţa de trombi şi monomeri de fibrină sugerează activarea nespecifică a fibrinogenului şi procese de coagulare intravasculară diseminată (Heptinstall, 1978). Factorii eliberaţi de trombocite stimulează proliferarea celulelor din adventice şi medie şi determină creşterea reactivităţii vasculare la stimuli adrenergici, frig, emoţii etc. (Kovalchik şi colab., 1978). Spasme vasculare au fost observate şi la nivelul circulaţiei renale sau pulmonare (fenomen Raynaud visceral) (Ungerer şi colab., 1983; Cannon şi colab., 1978; Mitnick şi Feig, 1978).

Fibrina şi limfokinele eliberate de limfocitele T sensibilizate stimulează proliferarea miocitelor şi fibroblaştilor şi fibrilogeneza. Astfel, limfocitele T prelevate de la bolnavi cu SSP eliberează limfokine şi posedă citotoxicitate în culturi de ţesuturi faţă de fibroblaşti şi mioblaşti (Rodnan, 1980; Nussbaum şi Le Roy, 1982). S-a constatat că fibroblaştii proveniţi de la subiecţii cu SSP au rata de încorporare a prolinei şi sinteza de aminoglicani crescută. Adăugarea de peptide procolagenice reduce sinteza de colagen, în timp ce supernatantul bogat în limfokine, obţinut după centrifugarea limfocitelor T stimulate cu fitohemaglutinină (PHA), creşte colagenogeneza (Rodnan, 1980).

Excesul de colagen din peretele vascular şi ţesuturi scade performanţele mecanice în repaus şi la stres, cu formarea de microanevrisme, diminuarea complianţei pulmonare, ectazii esofagiene, intestinale etc. Îngroşarea peretelui vascular şi creşterea reactivităţii vasculare reduc lumenul vascular şi fluxul de sînge în ţesuturi. În ultimă instanţă patologia SSP este determinată de creşterea masei de colagen în ţesuturi şi de ischemia provocată de spasmul şi ocluzia vasculară.

Tablou clinicobiologic. Debutul este insidios cu fenomen Raynaud (peste 90%), tumefieri falangiene (85—90%), artralgii (60—70%), miozită (10—15%). Evoluţia este lent progresivă în 80—85% din cazuri şi acută cu HTA severă, encefalopatie hipertensivă şi insuficienţă renală rapid progresivă la restul de 15—20% din cazuri (Rodnan, 1980; Wasner şi colab., 1978).

Fenomenul Raynaud este virtual prezent în toate cazurile. Modificările *cutanate* evoluează în trei stadii: edematos (cu tegumente pufoase, moi, roşii şi calde); infiltrativ (cu pliu cutanat redus sau absent) şi atrofic (cu tegumente subţiri, pergamentoase, retractate, cu pete pigmentare şi

teleangiectazii) (Rodnan, 1980). *Artrita* (60%) are caracter nedeformant şi neeroziv (Clark şi colab., 1971 b). Afectarea musculară este prezentă în 60—70% din cazuri. Leziunile *pulmonare* de tip interstiţial se întîlnesc la 75—90% din bolnavi, cu reducerea volumelor statice şi a factorului de transfer alveolocapilar în 70—75% din cazuri şi hipertensiune arterială pulmonară în 33—60% (Ungerer şi colab., 1983). În 5—10% din cazuri apare revărsat pleural (Crofton, 1981; Ettinger şi colab., 1983). Leziunile miocardice sînt prezente la 20—30% din bolnavi, cu cardiomiopatie restrictivă şi insuficienţă cardiacă în 10—15% din cazuri. Ocazional s-au semnalat tulburări de conducere atrioventriculară şi revărsat pericardic (Clements şi colab., 1971). Afectarea *esofagiană* este frecventă şi precoce. În peste 90% din cazuri se observă reducerea undelor peristaltice, dilataţie esofagiană, hipotonie sfincteriană, esofagită de reflux, hernie hiatală prin alunecare şi esofag rigid cu aspect radiologic de tub de sticlă (Garrett şi colab., 1971).

Examene complementare. Anemia, moderată, de tip normocrom normocitar sau macrocitară, prin deficit de absorbţie a vitaminei B_{12}, se observă în 10—15% din cazuri. VSH-ul şi fibrinogenul cresc moderat în 40—60% din cazuri. Hipergamaglobulinemia de tip policlonal este prezentă la 40—50% din cazuri. Crioglobuline de tip mixt se întîlnesc la 45—50% din cazuri. FR este prezent la 25—35% din cazuri, iar celule LE la 5—15%. Anticorpii antinucleari de tip pătat, în titruri mici, se găsesc la 40—90% din cazuri. Anticorpii antinucleolari au specificitate mai bună şi sînt prezenţi la 50—80% din cazuri. Spre deosebire de LES, în sclerodermie nu se întîlnesc anticorpi anti-ADN nativ sau Sm. Talal şi colab., (1980) au semnalat în sclerodermie tipul centromeric de imunofluorescenţă şi anticorpi aglutinanţi Scl—70 cu specificitate înaltă pentru SSP (Clark şi colab., 1971; Jordon şi colab., 1971; Spencer şi Winkelmann, 1971; Rodnan, 1980).

Diagnosticul pozitiv, de certitudine, se pune prin biopsie cutanată care evidenţiază un epiderm subţire, exces de ţesut colagen şi vasculită cu grade variabile de infiltrat inflamator, la un subiect cu tegumente edemaţiate, infiltrate sau scleroatrofice. Asocierea: fenomen Raynaud, falange tumefiate, tulburări de motilitate esofagiană şi fibroză pulmonară este puternic sugestivă pentru SSP.

Diagnosticul diferenţial al leziunilor cutanate se face în faza *edematoasă*, cu scleredemul Buschke şi mucinoza papilară; în faza *indurativă* cu porfiria cutanată *tarda*, sindromul carcinoid şi amiloidoza; iar în stadiul *scleroatrofic* cu progeria, lichenul scleros şi boala Werner. Diagnosticul diferenţial al fenomenului Raynaud şi al artritei se face cu LES, cu poliartrita reumatoidă cu dermatomiozita, sindromul CREST şi sindromul Sharp.

MANIFESTĂRILE RENALE

Nefropatia sclerodermică, determinată histologic, este prezentă în peste 80% din cazurile de SSP (Rodnan, 1980; Nussbaum şi Le Roy, 1982) şi se caracterizează prin leziuni arteriale şi modificări glomerulare.

Morfopatogeneză. În microscopia optică glomerulii prezintă îngroşări focale sau difuze ale membranelor bazale, cu aspecte ocazionale de *wireloop*, similare cu cele din lupusul eritematos diseminat (fig. 2.16). Lumenul capilarelor apare obliterat prin tumefierea celulelor endoteliale şi mulţimea trombilor intracapilari. În porţiunea hilului glomerular, se întîlnesc focare de necroză fibrinoidă care se pot întinde la întregul ghem capilar glomerular. Reacţiile proliferative sînt de tip endocapilar (endoteliomezangial) şi rareori se însoţesc de apariţia semilunelor epiteliale.

Modificările structurale cele mai severe se întîlnesc la nivelul arterelor interlobulare, al arteriolelor aferente ale hilului glomerular şi la nivelul arterelor arcuate, fiind caracterizate prin marcate îngroşări ale peretelui cu obstrucţii parţiale sau complete ale lumenului.

Clinic şi morfologic, se disting două tipuri de sclerodermie : cronic şi acut. În tipul *cronic*, aspectul cel mai proeminent îl constituie procesele reparatoare-cicatriciale, cu îngroşarea fibroasă concentrică a mediei arterelor intrarenale. Stratul elastic intern este hiperplaziat cu îngroşarea colagenă şi fibromiocitară a intimei. Arteriolele sînt adesea îngroşate şi hialinizate (arteriolohialinoză). În interstiţiu, se remarcă o fibroză difuză şi atrofia segmentelor tubulare proximale ale populaţiei nefronale. Unele leziuni vasculare ale tipului cronic din sclerodermie pot fi urmarea hipertensiunii arteriale care se instalează în evoluţia bolii.

În tipul *acut*, leziunile se dezvoltă iniţial la nivelul arterelor interlobulare, fiind caracterizate prin tumefierea marcată a intimei şi prin acumularea de material mucoproteic care se colorează metacromatic cu albastru de toluidină. Focare de necroză fibrinoidă pot fi prezente în grosimea intimei sau mediei, cu tromboze distructive. Leziunile de arteriolonecroză şi arteriolotromboză se pot extinde în regiunea axială a lobulilor glomerulari.

În imunofluorescenţă, la nivelul pereţilor arteriali, se evidenţiază depozite de IgG, IgA, IgM, IgE, C_3 şi fibrinogen-fibrină. În glomeruli apar depozite granulare difuze sau segmentare de imunoglobuline şi complement la nivelul membranelor bazale capilare şi în spaţiul mezangial.

La microscopul electronic, membranele bazale ale capilarelor glomerulare apar îngroşate prin acumulări intense de material granular şi rare fibrile de colagen în spaţiul subendotelial (fig. 2.17). Depozite similare se găsesc şi în grosimea arterelor intrarenale. Procesele podocitare apar fuzionate şi îngroşate, cu obliterarea porilor dintre podocite (fig. 2.18, *A*, *B*). Spaţiul mezangial este uşor lărgit cu o normo- sau hipocelularitate.

Diagnosticul diferenţial al modificărilor histologice renale în sclerodermie trebuie făcut cu cele din hipertensiunea accelerată (malignă) şi cu cele din sindromul hemolitic uremic. În nefroscleroza din hipertensiunea malignă, necroza fibrinoidă afectează întreaga grosime a peretelui arterelor interlobulare, pe cînd în sclerodermie interesează numai stratul subintimal. În cazurile de sclerodermie fără hipertensiune, severitatea leziunilor vasculare pledează pentru diagnostic. Depozitele glomerulare subendoteliale în glomeruli şi vase, deşi nu sînt caracteristice, constituie un argument în plus pentru o sclerodermie cu afectare renală.

Leziunile obstructive ale arterelor arcuate şi interlobulare produc ischemie renală. Măsurarea fluxului plasmatic renal cu PAH * a relevat

---

* acid paraaminohipuric.

scăderea irigației renale la peste 80% din cazuri, în absența oricărui semn clinic de afectare renală (Urai și colab., 1958). Prin arteriografie renală și nefrogramă izotopică cu Xenon[133], s-a demonstrat reducerea preponderentă a circulației corticale renale și agravarea acesteia după injectarea de renină, noradrenalină sau expunere la frig (Cannon și colab., 1974). Ischemia renală provoacă hiperplazia aparatului juxtaglomerular și hiperreninemie (Stone și colab., 1974). La majoritatea bolnavilor cu SSP, hiperreninemia este prezentă chiar și în absența hipertensiunii arteriale (Gavras și colab., 1977). Relația dintre nivelul reninemiei și gravitatea leziunilor renale este controversată (Gavras și colab., 1977; Kovalchik și colab., 1978).

În forma acută de nefropatie sclerodermică, rinichiul este profund ischemic. Nivelul reninei crește de peste 8—10 ori față de valorile normale (Kovalchik și colab., 1978). Capilarele glomerulare prezintă microtrombi și fibrină incrustată parietal prin activarea fibrinogenului, independent de calea clasică a coagulării (Heptinstal, 1974). Infecțiile intercurente, vărsăturile, diareea, hemoragiile precipită instalarea crizei de nefropatie sclerodermică prin deshidratare, scăderea fluxului plasmatic renal și agravarea ischemiei renale (Steen și colab., 1984). Între nivelul reninemiei și riscul de nefropatie acută sclerodermică nu există însă o corelație (Kovalchik și colab., 1978; Steen și colab., 1984).

Nivelul ridicat al reninei provoacă vasoconstricție arteriolară severă și retenție de sare și apă prin intermediul axului renină-angiotensină-aldosteron. Datorită vasoconstricției arteriolare, valorile tensiunii arteriale sînt ridicate, îndeosebi tensiunea arterială diastolică. Nivelul crescut și evoluția rapid progresivă a tensiunii arteriale decompensează cordul prin creșterea impedanței la ejecție. În urma creșterii valorilor tensiunii arteriale, se produc spasme la nivelul circulației cerebrale, edem și microhemoragii cerebrale cu tulburări neurologice, psihice și amauroză. Leziunile ocluzive arteriale renale și scăderea suprafeței de filtrare prin depopulare glomerulară provoacă retenție azotată cu evoluție accelerată spre uremie.

Tablou clinicobiologic. Afectarea renală este clinic prezentă la 40—60% din cazuri (Cannon și colab., 1974; Wasner și colab., 1978; Rodnan, 1980). Dintre subiecții fără modificări clinice, 80% au fluxul plasmatic renal măsurat cu PAH redus, iar 50% au tulburări regionale ale circulației renale evidențiate cu Xenon[133] (Cannon și colab., 1974).

Intervalul mediu de timp de la debutul clinic al bolii pînă la apariția primelor semne de afectare renală este de 3,2—3,5 ani (Le Roy și Fleischmann, 1978; Nussbaum și Le Roy, 1982). În raport cu aspectul clinic al nefropatiei, se descrie o *formă cronic progresivă* (80—85% din cazuri), cu proteinurie, hematurie și fără hipertensiune arterială sau insuficiență renală, și o *formă acută* (15—20%), cu HTA severă, insuficiență renală rapid progresivă și exitus la 6—9 luni de la debutul afectării renale (Rodnan, 1980). Subiecții care răspund exagerat la testul cu renină sau la expunerea la frig, test evaluat prin nefrogramă izotopică, sînt considerați cu risc crescut de afectare renală (Mitnick și Feig, 1978). Anemia, pericardita, sindromul de coagulare intravasculară diseminată și fibrinoliza predispun la instalarea formei acute de nefropatie sclerodermică (Steen și colab., 1984).

Proteinuria, prezentă în 20—60% din cazuri, este cel mai frecvent și precoce semn de afectare renală (Rodnan, 1980). Ocazional s-a semnalat sindrom nefrotic (Nussbaum și Le Roy, 1982). Sedimentul urinar este în mod caracteristic sărac, cu hematurie redusă (în 15—20% din cazuri) și cilindrurie (în 5% din cazuri) (Winkelmann, 1971). Hipertensiunea arterială este prezentă la 24—52% din cazuri. În 5—17% din cazuri, HTA este severă, cu valori ridicate ale minimei și răspuns terapeutic defavorabil. În mod frecvent, hipertensiunea arterială netratată se complică cu insuficiență ventriculară stîngă, edem pulmonar acut, encefalopatie hipertensivă, amauroză. Insuficiența renală este prezentă la 10—15% din bolnavi, cu evoluție spre exitus în 6—9 luni de la debut.

Prognosticul sclerodermiei este determinat de prezența și de gradul leziunilor renale, pulmonare și cardiace. Proteinuria reduce speranța de viață la 5 ani de la 95% la 35% (Rodnan, 1980). Hipertensiunea arterială crește rata mortalității de 2 ori, iar insuficiența renală reduce speranța de viață la mai puțin de un an (Nussbaum și Le Roy, 1982).

Tratamentul sclerodermiei recunoaște drept obiective principale: reducerea cantității de colagen din țesuturi, îmbunătățirea circulației periferice, prevenirea formei acute de nefropatie sclerodermică, remiterea crizei de nefropatie sclerodermică, tratamentul insuficienței renale avansate, ameliorarea simptomatologiei.

În decursul timpului, au fost încercate fără succes diverse substanțe chimice pentru reducerea masei de colagen din țesuturi: antiinflamatoare nesteroidiene (Indometacin, Ibupofren, Aspirină etc.), acidul paraaminobenzoic, tocoferolul, EDTA, acidul epsilonaminocaproic etc. Controversele persistă în legătură cu efectul corticosteroizilor, D-penicilaminei și colchicinei (Rodnan, 1980; Nussbaum și Le Roy, 1982).

Corticosteroizii au efect antifibroblastic și reduc sinteza de colagen, dar administrarea corticosteroizilor în sclerodermie nu a dat rezultate favorabile. Corticosteroizii afectează integritatea tegumentelor și mucoaselor și reduc stratul epidermic. După unii autori, corticosteroizii precipită criza de nefropatie sclerodermică (Rodnan, 1980; Le Roy și Fleischmann, 1978; Winkelmann, 1971). După alți autori (Hanser și colab., 1983), terapia imunosupresivă asociată corticosteroizilor ar avea un efect favorabil asupra nefropatiei sclerodermice.

D-penicilamina (D-3-mercaptovalina) inhibă fibrilogeneza, reduce formarea colagenului insolubil prin blocarea legăturilor S-S la nivelul grupărilor aldehidice ale lizinei și accelerează degradarea colagenului insolubil prin desfacerea legăturilor S-S. Tratamentul cu D-penicilamină este grevat de numărul ridicat de efecte adverse, dintre care cele mai importante sînt: sindromul nefrotic, lupusul iatrogen, sindromul Goodpasture, *myasthenia gravis*, leucopenia, trombocitopenia etc. În medie, 16—20% din bolnavi întrerup tratamentul cu D-penicilamină datorită efectelor adverse. Unii autori constată însă ameliorări după tratamentul cu acest drog. Doza medie zilnică de D-penicilamină este de 750 mg (500—1250 mg) timp de 12—24 luni cu monitorizarea săptămînală a tratamentului (Steen și colab., 1982).

Colchicina reduce transformarea procolagenului în colagen prin interferarea transportului microtubular și stimulează acțiunea colagenazei. Principalele efecte adverse sînt: leucopenie, trombocitopenie, intoleranță digestivă, erupții alergice. Doza zilnică este de 1 mg timp de 18—24 luni cu monitorizarea lunară a tratamentului. Rezultatele tratamentului nu sînt concludente.

S-a observat că medicamentele care îmbunătățesc circulația periferică cresc totodată și fluxul sanguin renal (Lam și colab., 1978; Nussbaum și Le Roy, 1982). Substanțele cele mai frecvent folosite în acest scop sînt: rezerpina, propranololul, minoxidilul, tolazolina, fenoxibenzamina, ciclandelatul. Prin asocierea dintre propanolol (80—120 mg/zi) și minoxidil (2—10 mg/zi) se obține beta- și alfablocadă. Întrucît minoxidilul provoacă tahicardie severă și favorizează retenția de sodiu, asocierea de propanolol și furosemid este obligatorie. Datorită hipotensiunii severe, tratamentul cu minoxidil se începe în spital sub monitorizarea tensiunii arteriale și se evită, în primele zile, ortostatismul după administrarea medicamentului. Alte variante terapeutice constau în asocierea de rezerpină (0,25 mg/zi) cu tolazolin (50—100 mg/zi) sau propanolol (80—120 mg/zi) cu tolazolin (50—100 mg/zi). Asocierea dintre rezerpină și propanolol este grevată de riscul bradicardiei sinusale severe. Se mai pot folosi, în absența unui răspuns evident terapeutic, fenoxibenzamina și ciclandelatul (Cyclospasmol). Crizele severe de insuficiență circulatorie periferică sînt tratate cu rezerpină (Raunervil) intraarterial 2,4 mg/zi, zilnic sau la două zile. Simpatectomia este în prezent abandonată datorită rezultatelor nesatisfăcătoare (Le Roy și Fleischmann, 1978; Nussbaum și Le Roy, 1982).

Criza de nefropatie sclerodermică a fost mai frecvent observată după infecții intercurente, deshidratare și la bolnavii cu afectare pericardică, anemie, coagulare intravasculară diseminată. Din acest motiv, infecțiile intercurente, hipovolemia, anemia vor fi prompt corectate prin măsuri adecvate: administrarea a două antibiotice bactericide, perfuzii, transfuzii etc. Criza de nefropatie sclerodermică reprezintă o urgență medicală. Hipertensiunea arterială va fi tratată cu inhibitori de angiotensinconvertază: captopril (75—300 mg/zi), propanolol (80—120 mg/zi), minoxidil (2—6 mg/zi) și cu diuretice de ansă: furosemid (20—40 mg/zi) sau acid etacrinic (50—100 mg/zi). Formele grave de hipertensiune arterială complicate cu encefalopatie hipertensivă, insuficiență ventriculară stîngă, edem pulmonar acut se vor trata cu diazoxid (Hyperstat) 300—600 mg/zi, i.v. rapid, sau nitroprusiat de sodiu în perfuzie cu 3 g/min/kg-corp/zi, timp de 1—2 zile. Tratamentul cronic antihipertensiv se face cu captopril (75—150 mg/zi) asociat cu propanolol (80—120 mg/zi) și furosemid (40—80 mg/zi, oral). Se mai folosesc alfametil-DOPA și hidralazină. Tratamentul energic antihipertensiv și controlul ulterior al tensiunii arteriale pot remite criza de nefropatie sclerodermică și prelungi durata de viață (Lam și colab., 1978; Le Roy și Fleischmann, 1978).

Bolnavii cu insuficiență renală avansată și care nu răspund la tratament sînt supuși unui program de dializă cronică. În formele severe de sclerodermie sistemică progresivă, cu hipertensiune arterială refractară la tratament și insuficiență renală rapid progresivă, nefrectomia și transplantul renal s-au dovedit singura măsură terapeutică salutară.

Scanned with OKEN Scanner

Depistarea sclerodermiei în stadiile inițiale, caracterizate prin leziuni preponderent exsudative, cînd cota de reversibilitate terapeutică este ridicată, precum și tratamentul bolii cu corticosteroizi și imunosupresive în sistem agresiv, ar putea reduce frecvența și gravitatea nefropatiei sclerodermice.

Bibliografie

CANNON P. J., HASSAR M., CASE D. B., *The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation*, Medicine, 1974, *53*, 1.

CLARK J. A., WINKELMANN R. K., MC DUFFIE F. C., *Synovial tissue changes and rheumatoid factor in scleroderma*, Mayo Clin. Proc., 1971, *46*, 97 (a).

CLARK J. A., WINKELMANN R. K., WARD E. L., *Serological alteration in scleroderma and sclerodermatomyositis*, Mayo Clin. Proc., 1971, *46*, 104 (b).

CLEMETS P. J., FURST D. E., CABEEN W., *The relationship of arrhythmias and conduction disturbances to other manifestations of cardiopulmonary disease in progressive systemic sclerosis (PSS)*, Amer. J. Med., 1981, *71*, 38.

CROFTON J., DOUGLAS A., *Respiratory manifestations of systemic disease. Systemic sclerosis*, în : *Respiratory Disease*, Blackwell, Londra, 1981, pp. 37, 707.

D'ANGELO W. A., FRIES J. F., MASI A. T., *Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of eight autopsy cases and fifty-eight matched controls*, Amer. J. Med., 1969, *46*, 428.

ETTINGER W. H., WISE R. A., STEVENS M. B., *Absence of positional change in pulmonary diffusing capacity in systemic sclerosis*, Amer. J. Med., 1983, *75*, 305.

GARRETT I. M., WINKELMANN R. K., SCHLEGEL J. F., *The course of esophageal deterioration in scleroderma*, Mayo Clin. Proc., 1971, *46*, 92.

GAVRAS H., GAVRAS I., CANNON P. J., *Is elevated plasma renin activity of prognostic importance in progressive systemic sclerosis?* Arch. Intern. Med., 1977, *137*, 1554.

HARDY K. H., ROSEYEAR J. W., SAMS M. W., *Scleroderma and urinary excretion of acidic glycosaminoglycans*, Mayo Clin. Proc., 1971, *46*, 119.

HAUSER S. L., DAWSON D. M., LEHRICH J. R., *Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange and ACTH*, New Engl. J. Med., 1983, *308*, 173.

HEPTINSTALL R. H., *Microangiopathic hemolytic anemia*, în: *Pathology of the Kidney*, Little Brown Co., Boston, 1978, p. 696.

JORDON R. E., DEHEER D., SCHROETER A., *Antinuclear antibodies: their significance in scleroderma*, Mayo Clin. Proc., 1971, *46*, 111.

KEANE W. F., DANIELSON B., RAJI L., *Successful renal transplantation in progressive systemic sclerosis*, Ann. Int. Med., 1976, *85*, 199.

KOVALCHIK M. T., GUGGENHEIM S. J., SILVERMAN M. H., *The kidney in progressive systemic sclerosis*, Ann. Int. Med., 1978, *89*, 881.

LAM M., RICANATI E. S., KHAN M. A., *Reversal of severe renal failure in systemic sclerosis*. Ann. Int. Med., 1978, *89*, 642.

LE ROY E. C., *Scleroderma (systemic sclerosis)*, în: *Textbook of Rheumatology* (sub red. W. N. Kelley), Saunders, Philadelphia, 1981.

LE ROY E. C., FLEISCHMANNR.M., *The management of renal scleroderma*, Amer. J. Med., 1978, *64*, 974.

MITNICK P. D., FEIG P. U., *Control of hypertension and reversal of renal failure in scleroderma*, New Engl. J. Med., 1978, *299*, 871.

NUSSBAUM A. I., LE ROY E. C., *Renal involvement in scleroderma (systemic sclerosis)*, în: *The Kidney and Rheumatic Disease* (sub red. P. A. Bacon, N. M. Hadler), Butterworths, London, 1982.

RODNAN G. P., *Progressive systemic sclerosis*, în: *Clinical Immunology* (sub red. Ch. W. Parker), Saunders, Philadelphia, 1980.

SIEGEL R. C., *Scleroderma*, Med. Clin. North Amer., 1977, *61*, 283.

SPENCER S. K., WINKELMANN R. K., *Immunoglobulins in systemic scleroderma*, Mayo Clin. Proc., 1971, *46*, 108.

STEEN V. D., MEDSGER T. A., RODNAN G. P., *D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma). A retrospective analysis*, Ann. Int. Med., 1982, *97*, 652.

STEEN V. D., MEDSGER T. A., OSIAL T. A., *Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis*, Amer. J. Med., 1984, *76*, 779.

STONE R. A., TISCHER C. C., HAWKINS H. K., *Juxtaglomerular hyperplasia and hyperreninemia in progressive systemic sclerosis complicated by acute renal failure*, Amer. J. Med., 1974, *36*, 119.

UNGERER R. G., TASHKIN D. P., FURST D., *Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis*, Amer. J. Med., 1983, *75*, 65.

TALAL N., ROUBINIAN J. R., SHEAR N., *Progress in the mechanisms of autoimmune disease*, în: *Progress in Immunology*, IV (sub red. M. Fargereau și J. Dausset), Academic Press, N. Y., 1980.

URAI L., NAGY Z., SZINAY G., *Renal function in scleroderma*. Brit. Med. J., 1958, *2*, 1264.

WASNER C., COOKE C. R., FRIES J. F., *Successful medical treatment of scleroderma renal crisis*, New Engl. J. Med., 1978, *299*, 873.

WINKELMANN R. K., *Classification and pathogenesis of scleroderma*, Mayo Clin. Proc., 1971, *46*, 83.

WINKELMANN R. K., KIERLAND R. R., PERRY H. O., *Management of scleroderma*, Mayo Clin. Proc., 1971, *46*, 128.

D. RINICHIUL ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ

În cursul poliartritei reumatoide apar deseori semne clinice funcționale și morfopatologice de afectare renală. La cei decedați prin poliartrită reumatoidă se constată autopsic leziuni renale în 10—14% din cazuri (Gedda, 1955).

Cunoașterea afectării renale în poliartrita reumatoidă este importantă pentru nefrologi și interniști datorită frecvenței binecunoscute a bolii în practica medicală. Incidența poliartritei reumatoide se cifrează la aproximativ 1—3% la adulți, cifre care variază mult cu zona geografică. În cadrul bolilor reumatismale, poliartrita reumatoidă ocupă un loc important, reprezentînd 10—17% dintre acestea (Șuțeanu și colab., 1977).

Poliartrita reumatoidă este o boală gravă, cu evoluție prelungită și invalidantă, predominînd net la sexul feminin.

Etiopatogeneza este necunoscută, dar există argumente importante care susțin intervenția unor factori ereditari. Acești factori ar determina anumite particularități ale răspunsului imunologic față de stimuli antigenici externi, foarte probabil de natură infecțioasă. Supoziția intervenției unui factor genetic este sprijinită și de incidența crescută a antigenelor de histocompatibilitate HLA-DR_4 (50% față de 25% la martor) (Ciobanu și Boloșiu, 1983).

Tablou clinicobiologic. Debutul clinic al poliartritei reumatoide este necaracteristic și deseori greu de precizat, pînă în momentul apariției modificărilor articulare care sînt destul de sugestive. Pe măsură ce boala progresează, paralel cu puseele inflamatorii articulare, apar manifestări evidente din partea diverselor structuri mezenchimale ale organismului.

Modificările articulare interesează în special articulațiile mici ale extremităților, deseori simetric, fiind asociate cu redoare matinală și tume-

facţia părţilor moi periarticulare. În faza de stare apar deformaţii caracteristice.

Tabloul clinic cuprinde multiple manifestări extraarticulare, dar este dominat de obicei de evoluţia severă a fenomenelor articulare. Pot surveni diverse modificări ale tegumentelor (piele atrofică, hiperpigmentată, noduli subcutanaţi, eritem) şi ale musculaturii (atrofii musculare periarticulare). În 20—50% din cazuri, apare o adenopatie nedureroasă, neinflamatorie şi rareori splenomegalie, asociate cu hipoplazie medulară (anemie şi tendinţă la granulopenie) şi diverse semne de atingere oculară (irită, episclerită, *scleromalacia perforans*, cataractă). De asemenea pot surveni semne pleuropulmonare (pleurezie, fibroză interstiţială, pneumopatie nodulară); cardiace (pericardită, cardiopatie granulomatoasă reumatoidă, miocardită, atingere valvulară, cardiopatie ischemică); digestive; polinevrită ischemică şi vascularită reumatoidă (care afectează arterele şi arteriolele de calibru mic, manifestîndu-se acut, necrozant, subacut sau cronic, fibrinos-obliterant). Vascularita reumatoidă se manifestă, din punct de vedere clinic, în mod variat: sindrom Raynaud, ulceraţii cutanate sau infarcte (intestinale, miocardice sau cerebrale).

Examene complementare. Datele de laborator sînt în mare parte reprezentate de semne nespecifice de inflamaţie cronică (VSH crescut, prezenţa proteinei C-reactive, hipoalbuminemie, creşterea alfa$_2$-globulinei şi fibrinogenului). Mai sînt prezente anemia şi leucopenia în stadiile cronice.

Mai importante pentru diagnosticul bolii sînt o serie de modificări imunologice. Astfel, dozarea imunoglobulinelor serice arată creşterea tuturor tipurilor de imunoglobuline. În ser pot fi evidenţiaţi o serie de anticorpi antigamaglobulinici care sînt denumiţi „factori reumatoizi" şi care aparţin celor trei grupe de imunoglobuline (IgG, IgA, IgM). În practică, se determină factorii reumatoizi IgM, evidenţiaţi prin teste de aglutinare uzuale (testul Waaler-Rose şi testul de fixare a latexului care sînt pozitive la aproximativ 80% din bolnavi). Mai pot fi evidenţiaţi uneori anticorpii antinucleari şi, mai rar, celulele LE, în timp ce complementul seric este variabil.

Examenul lichidului sinovial arată modificări de tip inflamator (proteine crescute, scăderea gradului de polimerizare a mucopolizaharidelor şi a concentraţiei acidului hialuronic, precum şi creşterea numărului de leucocite). În plus, se constată prezenţa de ragocite (leucocite cu incluziuni citoplasmatice conţinînd factori reumatoizi), scăderea marcată a complementului şi prezenţa de complexe imune. Biopsia sinovială poate arăta diverse modificări care sînt considerate drept specifice.

Examenul radiologic pune în evidenţă iniţial numai tumefierea părţilor moi, osteoporoza extremităţilor osoase articulare, cu reducerea spaţiului articular, iar ulterior în stadiile avansate se constată eroziuni marginale, geode, deformări, subluxaţii şi anchiloze.

Diagnosticul pozitiv de poliartrită reumatoidă se pune conform criteriilor stabilite de Asociaţia americană de reumatologie (ARA), bazate pe examenul clinic, completat cu examenele complementare. Aceste criterii sînt, în ordine: redoarea matinală; durerea articulară; tumefierea articulară; tumefierea periodică a unei noi articulaţii; tumefierea articulară simetrică; nodulii subcutanaţi; modificările radiologice tipice; factorul

reumatoid prezent; precipitat redus de mucină în lichidul articular; modificările histologice sinoviale caracteristice; modificările histologice caracteristice ale nodulilor.

MANIFESTĂRILE RENALE

Datele autopsice arată o frecvenţă variabilă a afectării renale (10—17%, Gedda, 1955; Duthie şi colab., 1964), în timp ce unele date clinico-biologice ar indica o incidenţă mai mare (52%, Bulger cit. de Glassock şi Cohen, 1981). Afectarea renală este reprezentată de anomalii urinare izolate sau asociate (proteinurie, hematurie, leucociturie) sau de tulburări funcţionale renale (scăderea filtraţiei glomerulare, alterarea funcţiilor tubulare, insuficienţă renală acută sau cronică).

Tablou anatomoclinic. Semnele renale pot traduce afectarea izolată sau asociată a diverselor structuri ale parenchimului renal. Unele leziuni renale pot fi constatate la bolnavii cu poliartrită reumatoidă independent de orice tratament medicamentos şi aparţin deci bolii de bază, în timp ce alteori sînt determinate de terapia aplicată (săruri de aur, D-penicilamină, diverse analgezice şi/sau antiinflamatoare nesteroidiene) sau de amiloidoză. Existenţa unei entităţi ca atare, „nefropatia reumatoidă", este contestată (Ramirez şi colab., 1981; Sellars şi colab., 1983; Cohen, 1984).

Morfopatologie. Afectarea glomerulară în cursul poliartritei reumatoide se poate încadra în tablouri morfopatologice multiple: fie leziuni difuze (minime, extramembranoase, proliferative), fie focale (hialinoză segmentară şi focală). În plus se asociază frecvent amiloidoza renală (fig. 2.19 şi 2.20).

La microscopul electronic prezenţa de aur a fost observată în citoplasma celulelor tubulare proximale şi a celulelor mezangiale precum şi în celulele epiteliale glomerulare.

Unii autori consideră drept specifică în această boală asocierea glomerulonefritei focal-segmentare cu proliferarea celulelor mezangiale şi leziuni vasculare de tipul angiosclerozei şi arteritei necrozante. Investigaţiile în imunofluorescenţă sugerează un mecanism posibil imunologic, ca urmare a anomaliilor seroimunologice din artrita reumatoidă. S-au evidenţiat depozite de IgG, IgM, C_3, C_4 şi C_{1q} situate mezangial sau în pereţii capilari (subendotelial şi subepitelial). Morfologic apar relativ frecvent depozite de amiloid. Incidenţa şi intensitatea leziunilor de amiloid poate fi corelată cu severitatea şi durata poliartritei reumatoide.

Hipercelularitatea glomerulară difuză (glomerulita proliferativă) este dată de proliferarea celulelor mezangiale şi endoteliale. Spaţiul mezangial apare lărgit. Unii glomeruli pot prezenta leziuni segmentare de hipercelularitate şi necroză fibrinoidă cu îngroşări inegale ale unor anse capilare sugerînd aspectul de *wireloop* din bolile de colagen.

Leziunile de nefrită cronică interstiţială şi necroza papilară sînt cauzate de diverşi agenţi: abuzul de droguri antiinflamatoare, corticosteroizi, analgezice ş.a.

Pot apărea leziuni de arterită necrozantă. Venele interlobulare şi arteriolele mici şi mijlocii apar îngroşate, cu focare de necroză fibrinoidă

ale peretelui. În interstițiu, se pot întîlni leziuni nodulare de tipul nodulilor reumatoizi para- și perivasculari.

Patogenetic există date care ar pleda pentru un efect toxic direct al terapiei cu aur asupra permeabilității glomerulare și mai puțin pentru intervenția unui mecanism imun.

Afectarea glomerulară

• *Glomerulonefrita membranoasă* apare mai rareori independent, fiind mai ales în relație cu terapia cu aur (1–3% din bolnavi: Glassock și Cohen, 1981) sau cu D-penicilamină. Această nefropatie glomerulară pare să fie produsă prin mecanism patogenetic imun cu depunere de complexe imune circulante, în special la nivelul membranei bazale glomerulare și la nivelul matricii mezangiale.

Pe plan clinic, glomerulonefrita membranoasă se traduce prin proteinurie, de obicei moderată și izolată, însoțindu-se uneori de hematurie microscopică. Relativ frecvent poate apărea tabloul clinicobiologic complet al unui sindrom nefrotic, de obicei de tip impur.

Funcția renală este în general păstrată, fiind comparabilă cu cea a pacienților cu poliartrită reumatoidă fără leziuni glomerulare (Porter și Bennett, 1981).

Evoluția este variabilă, fiind de obicei favorabilă. Semnele de afectare renală apărute în cursul terapiei cu aur, inclusiv sindromul nefrotic, pot regresa la cîteva luni după întreruperea tratamentului, cu toate că este cunoscută persistența aurului în rinichi, chiar la 28 ani după tratament (Brun și colab., 1964).

Există probabil o predispoziție genetică pentru această complicație renală. Astfel, în timp ce majoritatea bolnavilor cu poliartrită reumatoidă sînt HLA-DRw4-pozitivi, cei care fac nefropatie glomerulară membranoasă în cursul tratamentului cu aur sau penicilamină sînt frecvent HLA-DRw2- sau HLA-DRw3-pozitivi. Se consideră că dacă bolnavii cu HLA-DRw4 pozitivi fac nefropatie membranoasă, aceasta este mai probabil legată de boala de bază decît de tratamentul aplicat (Cohen, 1984).

• *Glomerulonefrita cu leziuni minime* a fost semnalată în rare cazuri, atît la bolnavi cu poliartrită reumatoidă tratați cu aur și D-penicilamină, cît și în afara acestei terapii. Afectarea renală poate fi asimptomatică sau se poate traduce prin proteinurie izolată sau sindrom nefrotic.

• Apariția *nefropatiei glomerulare amiloide* se traduce prin proteinurie sau sindrom nefrotic, în stadiile avansate. Se apreciază că, în poliartrita reumatoidă, amiloidoza poate surveni în 15–20% din cazuri, deși unele date (Talal și Fye, 1980) indică o incidență pînă la 60% din cazuri. Este posibilă evoluția spre insuficiență renală terminală. Infiltrarea amiloidă ar putea fi consecința procesului inflamator cronic al bolii de bază sau urmarea corticoterapiei.

• *Glomerulonefrita proliferativă difuză* este de asemenea rar semnalată, manifestîndu-se clinic prin proteinurie sau sindrom nefrotic.

• *Glomeruloscleroza segmentară și focală* se manifestă clinic prin proteinurie asociată cu hematurie microscopică (Sellars și colab., 1983).

Afectarea tubulointerstiţială

Pe lîngă numeroasele date care indică o posibilă alterare glomerulară în cursul terapiei cu aur, a fost semnalată prezenţa de aur şi în celulele epiteliale ale tubilor proximali renali (Brun şi colab., 1964; Salomon şi colab., 1974), precum şi alterarea selectivă a tubilor proximali în unele cazuri (Yarom şi colab., 1975; Viol şi colab., 1977).

Alterarea tubulară renală poate fi dovedită prin evidenţierea în urină a unor cantităţi relativ mari de proteine cu greutate moleculară joasă, precum şi a unor antigene renale specifice provenite din tubii renali (Iesato, 1977; Zager şi Carpenter, 1978). Deşi s-a considerat că majoritatea complicaţiilor renale ale tratamentului cu aur dispar după întreruperea terapiei, s-a constatat că semnele de afectare tubulară (beta-2-microglobulina, antigenul epitelial tubular renal şi antigenul membranei bazale tubulare) persistă şi după 2 ani (Iesato şi colab., 1982).

Dintre determinările renale tubulointerstiţiale, o frecvenţă crescută şi o importanţă deosebită o are nefropatia analgezică. Aceasta se explică prin folosirea în cantitate crescută a diverselor preparate analgezice, conţinînd în primul rînd fenacetină, apoi a salicilaţilor şi acetaminofenului, fie izolate, fie în combinaţii. În determinismul bolii, ar mai putea interveni şi administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene (fenilbutazonă, acid mefenaminic, fenazonă, indometacină).

Clinic, nefropatia analgezică debutează insidios, evoluînd asimptomatic o lungă perioadă de timp. Abuzul de analgezice este asociat cu manifestări atît generale cît şi renale (vezi sub capitolul „Nefropatia analgezică"). Nefropatia analgezică poate fi o cauză de insuficienţă renală la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Trebuie menţionat însă că, la aceşti pacienţi, există deseori atrofie musculară care duce la producţie endogenă mai scăzută de creatinină, ceea ce face ca valorile creatininemiei să nu reflecte cu fidelitate valoarea reală a funcţiei renale (Nived şi colab., 1983).

Depistarea precoce a acestei nefropatii tubulointerstiţiale prin analgezice are importanţă practică deosebită. Astfel, întreruperea administrării analgezicelor, în faza cînd rinichii nu sînt încă semnificativ micşoraţi şi funcţia renală este doar moderat afectată, ameliorează considerabil prognosticul, care altfel este rezervat prin posibilitatea evoluţiei spre insuficienţă renală cronică.

Afectarea vasculară

În cazurile de poliartrită reumatoidă malignă cu arterită necrozantă generalizată, afectarea renală este rară (Sinclair şi Cruickshank, 1956; Schmid şi colab., 1961). S-au relatat anomalii glomerulare cu hemoragii în spaţiul Bowman (Cohen, 1984).

Patogeneza arteritei în poliartrita reumatoidă este probabil legată de un mecanism în care intervine factorul reumatoid şi complexele imune care cuprind probabil şi factor reumatoid. Acestea s-ar depune în pereţii vasculari, activînd complementul şi declanşînd reacţia inflamatorie care duce la leziunile vasculare (Scott şi colab., 1981).

Din punct de vedere clinic, tabloul poliartritei cu leziuni de arterită necrozantă este asemănător cu cel din periarterita nodoasă.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţie. Prognostic. Evoluţia poliartritei reumatoide este cronică, chiar pe mai multe decade, fiind caracterizată prin apariţia unor pusee evolutive care afectează diverse structuri renale, cu posibilitatea evoluţiei spre insuficienţă renală.

Tratamentul afectării renale este dificil şi implică o cooperare cu bolnavul, precum şi o bună cunoaştere a bolilor asociate şi a eventualelor complicaţii.

Tratamentul va trebui să ţină seama de faptul că o mare parte din suferinţele renale pot fi consecinţa terapiei medicamentoase, numeroase droguri administrate fiind potenţial nefrotoxice sau putînd declanşa fenomene inflamatorii de origine imunologică.

În practică se impune, deci, ca toţi bolnavii cu poliartrită reumatoidă să fie controlaţi periodic pentru decelarea semnelor de suferinţă renală. Se vor determina în acest sens : proteinuria, sedimentul urinar, *clearance*-ul creatininei, urocultura şi se va efectua, eventual, examenul radiologic. În cazul apariţiei unor anomalii renale se impune suspendarea medicaţiei în cauză (săruri de aur, D-penicilamină, analgezice).

În unele din suferinţele renale ale poliartritei reumatoide, cum ar fi leziunile glomerulare şi arteriolare, corticosteroizii şi/sau imunosupresoarele pot da uneori rezultate satisfăcătoare.

Bibliografie

BRUN C., OLSEN ST., RAASCHOV F., SØRENSEN A. W. S., *The localization in the human kidney following chrysotherapy. A biopsy study.*, Nephron, 1964, *1*, 265.

CIOBANU V., BOLOŞIU H. D., *Poliartrita reumatoidă*, Ed. Academiei, Bucureşti, 1983, p. 146.

COHEN A. H., *Rheumatoid arthritis and acute rheumatic fever*, în : *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. 1, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 696.

DUTHIE J. J. R., BROWN P. E., TRUELOVE L. H., BARAGAR F. D., LAWARIE A. J., *Course and prognosis in rheumatoid arthritis. A further report*, Amer. rheum., Dis., 1964, *23*, 193.

GEDDA P. O., *On amyloidosis and other causes of death in rheumatoid artritis*, Acta med. scand, 1955, *150*, 443.

GLASSOCK R. J., COHEN A. H., *Secondary glomerular diseases*, în: *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds), 2nd ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1981, p. 1493.

IESATO K., MORI Y , UEDA S., WAKASHIN Y., WAKASHIN N., MATSUI M., INOUE S., OKUDA K., *Renal tubular dysfunction as a complication of gold therapy in patients with rheumatoid arthritis*, Clin. Nephrol., 1982, *17*, 46.

NIVED O., STURFELD G., WESTLING H., WHITE T., *Is serum creatinine concentration a reliable index of renal function in rheumatic disease?* Brit. Med. J., 1983, *286*, 684.

PORTER G. A., BENNETT W. M., *Toxic nephropathies*, în: *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1981, p. 2045.

RAMIREZ G., LAMBERT R., BLOOMER H. A., *Renal pathology in patients with rheumatoid arthritis*, Nephron, 1981, *29*, 124.

SALOMON M. I., GALLO G., POON T. P., GOLDBLAT M. V., TCHERKOFF V., *The kidney in rheumatoid artritis. A study based on renal biopsies*, Nephron, 1974, *12*, 297.

SCHMID F. R, COOPER N. S., ZIFF M., MC EWEN C., *Arteritis in rheumatoid arthritis*, Amer. J. Med., 1961, *30*, 56.

SCOTT D. G. I., BACON P. A., TRIBE C. R., *Systemic rheumatoid vasculitis. A clinical and laboratory study of 15 cases*, Medicine, 1981, *60*, 288.

SELLARS L., SIAMOPOULOS WILKINSON R., LEOPANT T., MORLEY A. R., *Renal biopsy appearances in rheumatoid disease*, Clin. Nephrol., 1983, *20*, 114.

ŞUŢEANU ŞT., IONESCU-BLAJA V., MOANGĂ M., *Clinica şi tratamentul bolilor reumatice*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1977.

TALAL H., FYE K. H., *La polyarthrite rheumatoïde et le syndrome de Sjögren*, în: *Néphrologie* (Hamburger J., Grünfeld J. P., Crosnier J., éds.), Flammarion, Paris, 1980, p. 782.

VIOL G. W., MINIELLY J. A., BISTRICKI T., *Gold nephropathy. Tissue analysis by X-ray fluorescent spectroscopy*, Arch. Path., Lab. Med., 1977, *101*, 635.

ZAGER R. A., CARPENTER C. B., *Radioimmunoassay for urinary renal tubular antigen: A potential marker of tubular injury*, Kidney Int., 1978, *13*, 505.

YAROM R., STEIN H., PETERS P. D., SLAVIN S., HALL T. A., *Nephrotoxic effect of parenteral and intraarticular gold*, Arch. Path., 1975, *99*, 36.

E. RINICHIUL ÎN REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

În cursul reumatismului articular acut apariţia unei nefrite acute a fost considerată ca fiind rară, cu toate că natura streptococică a celor două boli ar presupune o asociere mai frecventă. Într-adevăr, studii mai recente confirmă acest fapt, afectarea renală fiind mai frecventă atît clinic, cît şi morfologic, fără a avea însă o severitate deosebită.

Reumatismul articular acut reprezintă o boală generală de natură inflamatorie, afectînd în primul rînd articulaţiile şi cordul. Etiopatogeneza este legată de infecţia streptococică (streptococul betahemolitic din grupa A), iar mecanismul patogenetic este imun.

Tabloul clinicobiologic se caracterizează prin pusee evolutive acute cu febră, care debutează cu o angină eritemato-pultacee streptococică, după care survine o perioadă de latenţă (în medie de 15 zile) şi apar apoi manifestările clinice binecunoscute: poliartrită (mobilă, fugace, fără sechele), cardită reumatismală (pericardită, miocardită discretă sau endocardită). Leziunea endocardică este cea mai importantă determinare deoarece prezintă sechelar diverse leziuni valvulare. În plus pot apărea noduli subcutanaţi, eritem marginat, determinări pleuropulmonare ca şi manifestări nervoase (coreea Sydenham).

Examenele complementare pot evidenţia o infecţie streptococică recentă (prezenţa streptococului betahemolitic în exsudatul faringian) şi depistarea anticorpilor antistreptococici (ASLO, antihialuronidaza, antistreptodornaza, antistreptokinaza ş.a.).

Este necesară şi cercetarea unor teste nespecifice care dovedesc prezenţa unei inflamaţii acute (accelerarea VSH, prezenţa proteinei C-reactive, creşterea marcată a fibrinogenului, hiperalfa-2-globulinemia, creşterea haptoglobinei, leucocitoză şi anemie moderată).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe asocierea semnelor clinice şi paraclinice, ţinînd seama de criteriile Asociaţiei americane de reumatologie, formulate de Duckett şi Jones:

- Criterii *majore*: cardita, poliartrita, coreea, eritemul marginat, nodulii subcutanaţi.

• Criterii *minore* : cardita reumatismală în antecedente ; artralgiile ; febra ; VSH-ul accelerat ; proteina C-reactivă prezentă ; intervalul P-R peste 0,21 sec.

• *Infecție streptococică* în antecedente : teste serologice pozitive : infecție streptococică în istoric.

MANIFESTĂRILE RENALE

Atingerea renală din reumatismul articular acut apare tranzitoriu, la un număr apreciabil de bolnavi. S-au descris astfel, prin biopsie renală, modificări morfopatologice, în microscopia optică și/sau electronică, la 60 % din cazuri la adulți și respectiv 68 % la copii, majoritatea acestor pacienți avînd și semne clinice de atingere renală (Cohen și colab., 1971). Apariția simultană sau la un oarecare interval de timp a reumatismului articular acut și a glomerulonefritei acute la același individ a fost considerată drept o raritate (Russell, 1962 ; Solti și Köldesi, 1962 ; Lorenz, 1983 ; Louis, 1965). Se relatează o frecvență a modificărilor renale în reumatismul articular acut variind între 1 % și 40 %.

Morfopatologie. În microscopia optică sînt descrise : glomerulopatia proliferativă endocapilară difuză, glomerulită focală proliferativă, membranoproliferativă (fig. 2.21) (Spargo și Arnold, 1960) sau membranoasă (Tudose, 1981). În microscopia electronică, apar depozite dense în mezangiu și/sau la nivelul membranei bazale glomerulare, fără a fi de tipul *humps*-urilor localizate subepitelial asociate cu glomerulonefrita acută (Grishman și colab., 1967). Aceste depozite sînt situate fie în *lamina densa*, fie pe suprafața endotelială a membranei bazale glomerulare. Depozitele situate în *lamina densa* au fost descrise și în glomerulonefrita acută, în timp ce localizarea lor endotelială este mai comun descrisă în alte boli, în special în lupusul eritematos diseminat (Spargo și Arnold, 1960). Modificările morfologice renale asociate cu reumatismul articular acut diferă în multe privințe de glomerulonefrita acută poststreptococică. Totuși, aceste modificări morfologice nu pot fi considerate drept caracteristice reumatismului articular acut (Cohen și colab., 1971) deoarece modificări de tip similar, fie de glomerulonefrită acută difuză, fie focală, se găsesc în microscopia optică într-o mare varietate de boli infecțioase.

În unele cazuri s-au descris leziuni de *wireloop*, hipercelularitate mezangială și numeroase depozite dense mezangiale (complexe antigen-anticorp) (fig. 2.22). În imunofluorescență studiile sînt reduse, dar în unele cazuri s-au relatat depozite mezangiale și subepiteliale de IgG și C_3.

Patogeneză. Răspunsul imunologic la infecția streptococică pare să fie diferit la cei care fac reumatism articular acut, în comparație cu cei care fac glomerulonefrită acută, în sensul că, la cei din prima categorie, există tendința la creșterea complementului seric, în timp ce în glomerulonefrita acută complementul seric este de obicei scăzut (Osler, 1961). Există totuși unele dovezi că afectarea din reumatismul articular acut este distinctă patogenetic de cea din glomerulonefrita acută, mai ales datorită faptului că există diferențe histologice renale între leziunile asociate cu aceste două boli (Dragomirescu și colab., 1980). În plus, în timp

ce reumatismul articular acut poate fi determinat de numeroase tipuri de streptococ betahemolitic, glomerulonefrita acută este determinată de un număr mai redus de tipuri (mai ales de tipurile M 1, 3, 4, 6, 12, 25, 49) (Whitley şi colab., 1984), fapt care explică recidivarea mai frecventă a reumatismului articular acut faţă de glomerulonefrita acută.

Tabloul clinicobiologic se traduce prin semnele unei glomerulopatii de intensitate uşoară pînă la moderată. Bolnavii pot prezenta hematurie şi proteinurie de intensitate redusă, care sînt de regulă tranzitorii (Russell, 1962; Grishman şi colab., 1967; Gibney şi colab., 1981).

Evoluţie. Prognostic. Glomerulopatia nu are o evoluţie progresivă şi nu este asociată cu apariţia sindromului nefrotic, în rare cazuri fiind posibilă instalarea unei insuficienţe renale acute cu retenţie azotată importantă (Zosin şi colab., 1964).

Tratamentul determinării renale din reumatismul articular acut trebuie încadrat în terapia bolii de bază. Vor reprezenta contraindicaţii relative administrarea salicilaţilor şi derivaţilor pirazolonici, în timp ce corticosteroizii sînt indicaţi chiar în formele rare de glomerulopatie asociate cu insuficienţă renală severă.

Bibliografie

COHEN A. H., *Rheumatoid arthritis and acute rheumatic fever*, în: *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. 1, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 696.

COHEN S., SALOMON M., GRISHMAN E. GRIBETZ, D., CHURG J., *The kidney in acute rheumatic fever*, Arch. Intern. Med., 1971, *127*, 245.

DRAGOMIRESCU M., NOVAC E., BUZINSCHI S., *Patogenia infecţiilor*, Ed. Facla, Timişoara, 1980.

GIBNEY R., REINECK H. J., BANNAYAN J. A., STEIN J. A., *Renal lesions in acute rheumatic fever*, Ann. Intern. Med., 1981, *94*, 323.

GLASSOCK R. J., COHEN A. H., *Secondary glomerular disease*, în: *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds.), 2nd ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, pp. 1493, 1533.

GRISHMAN E. COHEN S., SALOMON M., CHURG J., *Renal lesions in acute rheumatic fever*, Amer. J. Pathol., 1967, *51*, 1045.

LORENZ A., *Aktuelle Aspekte der Diagnose und Therapie rheumatisches Fieber*, Z. ärtz. Forbild., 1983, *77*, 106.

OSLER A. G., *Functions of the complement system*, Adv. Immunol., 1961, *1*, 176.

RUSSELL D. S., *The kidney in rheumatic heart disease*, J. Clin. Pathol., 1962, *15*, 414.

SOLTI F. F. KÖLDESI K., *Rheumás carditishez társuló acut nephritis gyakori eloforduolsa*, Orv. Hetil., 1962, *103*, 1838.

SPARGO B., ARNOLD J. D., *Glomerular extrinsic deposit with the nephrotic syndrome*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1960, *86*, 1043.

TUDOSE N., *Leziunile renale în reumatismul poliarticular acut*, Ses. anuală anat. pat., Bucureşti, 1981, Rez. com., p. 31.

VAN DE RIJN I., FILLET H., BRANDEIS W., REID H., POON-KING J., MC CARTY M., DAY N. K., ZABRISKIE D. M., *Serial studies on circulating immune complexes in poststreptococcal sequelae*, Clin. Exp. Immunol., 1978, *34*, 318.

ZOSIN C., MĂNESCU N., DIACONESCU I., BROD M., *Insuficienţă renală acută în cardita reumatismală*, Congresul Naţ. Med. Int., Bucureşti, 1964, Rez. Com., p. 250.

WHITLEY K., KEANE W. F., VERNIER R. L., *Acute glomerulonephritis. A clinical overview*, Med. Clin. N. Amer., 1984, *68*, 259.

F. RINICHIUL ÎN BOALA MIXTĂ A ŢESUTULUI CONJUNCTIV (SINDROMUL SHARP)

Afectarea renală în cursul bolii mixte a ţesutului conjunctiv este moderată şi relativ rară, survenind predominant la femei, în jurul vîrstei de 40 de ani.

Tablou clinicobiologic. Sindromul se caracterizează prin asocierea unor particularităţi clinicobiologice ale lupusului eritematos diseminat, polimiozitei şi sclerodermiei. Manifestările principale sînt fenomenul Raynaud, artropatia de tipul poliartritei reumatoide (de obicei fără deformaţii), mialgii cu tablou de miozită, disfagie, sclerodactilie, pericardită şi astenie. Mai rareori apare adenopatia periferică, fibroza pulmonară, hepatosplenomegalia şi anemia (Glaser şi colab., 1981). Relativ frecvent pot surveni diverse manifestări neuropsihice : sindrom meningitic aseptic, psihoze, neuropatie periferică sau trigeminală, convulsii şi ataxie cerebrală.

Examenele complementare arată VSH crescut, hipergamaglobulinemie, creşterea GOT, GPT şi aldolazei. Este caracteristică evidenţierea unor titruri foarte ridicate de anticorpi faţă de antigenul nuclear, sensibil la ribonuclează, ceea ce permite diferenţierea bolii de alte colagenoze, mai ales prin persistenţa antigenului şi în fazele de remisiune (Sharp şi colab., 1972).

În titruri mai scăzute pot fi găsiţi şi alţi anticorpi faţă de antigene nucleare (anti-ssDNA ; anti-dsDNA). Complementul seric este de obicei normal.

MANIFESTĂRILE RENALE

Afectarea renală se constată în 10—15 % din cazuri (Sharp, 1974 ; Fuller şi colab., 1977 ; Bennett şi Spargo, 1977) şi se prezintă mai ales sub forma unei glomerulopatii de tip membranos sau proliferativ difuz (Fuller şi colab., 1977 ; Bennett şi Spargo, 1977 ; Glaser şi colab., 1983).

Morfopatologie. Există o mare varietate de leziuni glomerulare : proliferare focală şi segmentară sau mezangială difuză, leziuni membranoase şi, mai rar membranoproliferative. În cazuri rare apar şi modificări proliferative vasculare de tipul celor din sclerodermia acută. În imunofluorescenţă s-au evidenţiat depozite de IgG, C_3 şi C_4 localizate mezangial sau la nivelul peretelui capilar. În microscopie electronică s-au descris depozite electronodense mezangiale şi capilare.

Tablou clinic. Afectarea renală poate fi latentă sau manifestă clinic. Pot exista anomalii urinare izolate constînd din proteinurile şi/sau hematurie asimptomatică. Alteori bolnavii prezintă sindrom nefrotic manifest sau insuficienţă renală de grade variabile. Uneori poate surveni insuficienţă renală acută oligurică. Afectarea renală este puţin probabilă dacă testul anticorpului antinuclear fluorescent este negativ. Cu cît profilul serologic este mai apropiat de lupusul eritematos diseminat cu atît afectarea renală pare să fie mai probabilă (Akmal şi colab., 1984).

Evoluția și prognosticul sindromului Sharp sînt de obicei favorabile cu toate că durata bolii poate fi de 5—20 ani (Rosenthal, 1976). Evoluția afectării renale este de obicei lipsită de gravitate, mai ales în cazurile cu manifestări clinice de sclerodermie, leziuni arteriale severe sau sindrom nefrotic. Mortalitatea poate surveni în 7 % din cazuri prin insuficiență renală sau complicații extrarenale (infarct miocardic, infecții, hemoragii cerebrale ș.a.) (Nimelstein și colab., 1980; Akmal și colab., 1984).

Tratamentul de bază este corticoterapia, răspunsul terapeutic fiind în general favorabil în ceea ce privește atît manifestările generale, cît și cele renale. Doza de atac pentru Prednison este de 1 mg/kg/zi, iar cea de întreținere trebuie menținută mai multe săptămîni sau luni. În rare cazuri este necesară asocierea sau înlocuirea corticosteroizilor cu imunosupresoare (Ciclofosfamidă sau Azatioprină).

Bibliografie

AKMAL M., KITRIDOU R., GLASSOCK R. J., MASSRY S. G., *Mixed connective tissue disease*, în: *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), 2nd ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 694.

BENNETT R. M., SPARGO B. H., *Immune complex nephropathy in mixed connective tissue disease*, Amer. J. Med., 1977, *63*, 534.

BRUN C., OLSEN S., *Atlas of Renal Biopsy*, Munksgaard — W. B. Saunders, Copenhagen-Philadelphia, 1981, p. 90.

FULLER T. J., RICHMAN A. V., AUERBACH D., ALEXANDER R. W., LOTTENBERG R., LONGLEY S., *Immune complex glomerulonephritis in a patient with mixed connective tissue disease*, Amer. J. Med., 1977, *62*, 761.

GLASER V., LANG H., REINHOLD F., SCHIRMER K., HALLEBACH V., *Nierenbeteiligung bei „Mixed connective tissue disease" (Sharp-Syndrom)*, Z. Urol. Nephrol., 1981, *74*, 501.

NIMELSTEIN S. H., BRODY S., MESHANE D., HOLMAN H. R., *Mixed connective tissue disease: A subsequent evaluation of the original 25 patients*, Medicine, 1980, *59*, 239.

ROSENTHAL M., *Das Sharp Syndrom („mixed connective disease")*, Schweiz. med. Wschr., 1976, *106*, 129.

SHARP G. C., *Mixed connective tissue disease*, Bul. rheum. Dis., 1974, *25*, 829.

SHARP G. C., IRVIN W. S., TAN E. M., GOULD M. G., HOLMAN H. R., *Mixed connective tissue disease — an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA)*, Amer. J. Med., 1972, *52*, 148.

G. RINICHIUL ÎN BOALA SCHÖNLEIN-HENOCH

Boala descrisă de Schönlein și Henoch face parte din bolile de colagen predominant vasculare în care afectarea renală este frecventă (25 pînă la 50 % din cazuri: Glassock și Cohen, 1981). Afecțiunea este cunoscută sub diverse denumiri: purpură reumatoidă, purpură anafilactoidă sau purpură alergică. Boala apare în mod obișnuit la copii (74 % din cazuri, mai ales sub vîrsta de 7 ani) și se caracterizează printr-o erupție purpurică și manifestări articulare, de unde denumirea de „purpură reumatoidă",

precum şi prin atingere viscerală multiplă şi plurifocală, traducînd o vascularită leucocitoclastică, de obicei cu infiltraţie perivasculară (Striker şi colab., 1978).

Etiopatogenia poate fi multiplă :

— *infecţioasă*, mai frecvent prin streptococ betahemolitic grup A, precum şi prin alţi agenţi infecţioşi bacterieni (stafilococi, colibacili), fungici, virali, paraziţi intestinali, toxoplasma sau mycoplasma. Aceşti agenţi acţionează deseori asociat ;

— *toxialergică* după administrarea unor medicamente (chinină, chinidină, săruri de iod, aur, mercur, bismut, clorotiazide), după contact cu alergene chimice sau alimentare, vaccinări, seroterapie, înţepături de insecte. La aproximativ 25 % din bolnavi se găsesc în istoric manifestări alergice ;

— *idiopatică*, fără factori declanşanţi aparenţi, rareori precedînd o boală autoimună. Pot apărea şi cazuri familiale.

Patogenetic, este în general acceptată intervenţia unui proces imunologic prin complexe imune circulante sau formate local tisular. Tot prin intervenţia mecanismelor imune, se explică şi cronicizarea unor forme de boală. La nivelul mezangiului glomerular, se găsesc depozite în care predomină IgA, ceea ce justifică ipoteza că nefropatia din boala Schönlein-Henoch este apropiată patogenetic de nefropatia primară cu IgA (boala Berger). În ambele boli s-au găsit titruri crescute de complexe imune circulante conţinînd IgA în concentraţii strîns corelate cu semnele clinice şi histologice de activitate ale bolii (Nall şi colab., 1980 ; Woodroffe şi colab., 1980 ; Coppo şi colab., 1982). Prezenţa de IgA asociată cu fracţiunile $C_4—C_6$ sugerează o activare a complementului pe calea alternă. Rolul patogenetic al diverşilor agenţi bacterieni, virali sau fungici nu este încă bine determinat (Glassock şi Cohen, 1981 ; Cameron, 1984).

Tabloul clinicobiologic îmbracă, în formele tipice, aspectul unei boli infectoalergice, debutînd frecvent cu faringoamigdalită şi febră, asociate cu :

• *sindrom purpuric* generalizat, predominînd la regiunile fesiere şi la extremităţile inferioare, apărînd în pusee, iniţial de tip urticarian, uneori confluînd în sufuziuni hemoragice care nu dispar la vitropresiune, iar alteori cu papule mari sub formă de noduli dureroşi ;

• *sindrom articular*, cu poliartralgii nemigratorii fugace, uneori cu manifestări inflamatorii articulare şi periarticulare, cu edeme nelegate de hipoalbuminemie sau de congestia vasculară, tendinită şi mialgii la membrele inferioare, survenind în pusee paralele cu manifestările purpurice ; uneori apar revărsate articulare la nivelul genunchilor, coatelor sau gleznelor ;

• *sindrom abdominal*, manifestat prin dureri abdominale, greţuri, vărsături şi tulburări de tranzit intestinal, uneori abdomen acut cu subocluzie (care poate evolua fatal) sau chiar ocluzie, asociat cu hemoragii oculte, hematemeză sau melenă ;

• *manifestări generale* discrete (subfebrilităţi, frisonete, astenie, anorexie) ; există tendinţă frecventă la recăderi după expunere la frig sau la diverşi alergeni potenţiali.

Examenele complementare nu arată date specifice. În formele cu manifestări hemoragice (melenă, hematurie, epistaxis) poate exista anemie.

Leucocitele pot fi crescute, cu polinucleoză şi uneori cu eozinfilie. VSH este foarte frecvent crescută. ASLO şi fibrinogenul pot fi uneori crescute. Complementul seric (CH_{50}) este normal sau crescut. La aproximativ 1/3 din bolnavi există o reducere moderată a valorilor CH_{50} şi a concentraţiei de properdină, C_3 fiind normal (Garcia-Fuentes şi colab., 1978). Concentraţia serică a IgA este crescută la aproximativ 50 % din cazuri. Crioimunoglobulinele pot fi uneori prezente. În fazele de acutizare se găsesc frecvent complexe imune circulante conţinînd IgG a căror concentraţie se corelează cel mai bine cu dezvoltarea manifestărilor renale (Levinsky şi Barratt, 1979).

Trombocitele sînt normale atît cantitativ cît şi calitativ; retracţia cheagului este normală; testul garoului este de cele mai multe ori negativ; timpul de sîngerare şi coagulare sînt normale, iar testele de coagulare şi fibrinoliză de asemenea nemodificate. Aceste teste de hemostază şi coagulare caracterizează purpura reumatoidă şi o diferenţiază de alte purpure vasculare sau trombocitare.

Proteinele sanguine prezintă la examenul electroforetic modificări de tip inflamator (creşterea alfa-2-globulinelor şi gamaglobulinelor cu caracter policlonal). IgA şi IgM serice sînt de obicei crescute, în timp ce IgG rămîne în limite normale.

Alte investigaţii sînt necesare pentru evidenţierea factorului etiologic (streptococul hemolitic sau alţi agenţi infecţioşi), intradermoreacţii cu diverse antigene (microbiene, virale, fungice, parazitare, medicamentoase, alimentare, polenuri, praf de casă, păr de animale ş.a.).

Unele date sugerează intervenţia factorilor genetici. Astfel, la bolnavii cu boală Schönlein-Henoch, frecvenţa tipului HLA BW-35 este crescută (Nyulassy şi colab., 1977).

Atît la nivelul leziunilor cutanate, cît şi în zonele neafectate, biopsiile cutanate evidenţiază, aproape în toate cazurile, prezenţa unor depozite capilare dermice de IgA, IgG, C_3, properdină şi fibrină, dar nu se găsesc C_4, C_{1b} sau IgA secretor, modificările fiind similare cu cele din boala Berger.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe asocierea semnelor de boală generală infectoalergică cu semne sistemice de purpură, artralgii şi dureri abdominale, cu trombocite şi teste de hemostază în limite normale.

MANIFESTĂRILE RENALE

Sînt frecvente şi importante, reprezentînd cauza principală de mortalitate, dar pot fi tranzitorii, explicînd astfel datele discordante asupra atingerii renale în cursul bolii (40—100 %, Vernier, 1979).

Morfopatologie. Leziunile renale sînt nespecifice şi se caracterizează printr-o glomerulonefrită focală segmentară sau difuză. Leziunile focal-segmentare sînt cele mai frecvent întîlnite, prezentînd o lărgire a mezangiului, cu proliferarea celulelor endoteliale, mici focare de necroză fibrinoidă, trombi intracapilari, mai ales la periferia lobulilor glomerulari, şi

rareori, în cazuri mai severe, leziuni segmentare cu semilune epiteliale (fig. 2.23, 2.24). După severitatea leziunilor se pot distinge patru categorii : fără modificări în microscopia optică ; leziuni glomerulare focal-segmentare ; leziuni glomerulare difuze segmentare ; leziuni glomerulare proliferative difuze extracapilare (Vernier şi colab., 1979).

O importanţă deosebită o au modificările vasculare, caracterizate mai ales prin necroza fibrinoidă a pereţilor vaselor mici. La nivelul rinichiului, necroza fibrinoidă cu inflamaţia arterelor interlobulare şi a arteriolei aferente constituie un aspect similar cu cel din periarterita nodoasă (fig. 2.25).

Modificările tubulointerstiţiale sînt nesemnificative şi se traduc prin picături hialine în epiteliul tubilor şi infiltrat plasmocitar interstiţial.

În imunofluorescenţă se relevă în mod caracteristic depozite de IgA, C_3, fibrinogen şi ocazional IgM, IgG şi fibrină la nivelul membranei bazale glomerulare. În 2/3 din cazuri se găseşte properdină (Cameron, 1984).

În microscopie electronică se remarcă îngroşări focal-segmentare ale membranei bazale glomerulare, cu depozite dense şi hiperplazia celulelor endoteliale în stadiile precoce ale bolii. Fuziunea proceselor podocitare este prezentă în cazul instalării unui sindrom nefrotic (fig. 2.26). S-au semnalat depozite electronodense subendoteliale şi intrabazale.

Diagnosticul diferenţial histologic este dificil şi trebuie efectuat cu glomerulonefrita difuză poststreptococică cu semilune epiteliale, glomerulonefrita cu necroze segmentare ale capilarelor glomerulare, nefropatia lupică şi nefropatia din periarterita nodoasă.

Tablou clinicobiologic. Vîrsta medie a debutului nefropatiei este la 4 ani, deşi pot fi întîlnite cazuri tipice şi la adulţi, la care boala are tendinţa să fie mai severă. Sexul masculin este mai deseori afectat. Gravitatea manifestărilor cutanate, articulare şi abdominale nu are o relaţie constantă cu severitatea afectării renale şi nici succesiunea manifestărilor nu este întotdeauna aceeaşi (Cameron, 1979 ; Vernier şi colab., 1979).

Semnele renale pot apărea în acelaşi timp cu purpura sau, dimpotrivă, o pot preceda, ori pot surveni tardiv (după 2 luni pînă la 2 ani), cînd semnele extrarenale au dispărut. Semnul principal este reprezentat de *hematuria* izolată (30—70 %), de obicei microscopică şi capricioasă, care apare precoce şi este persistentă, alteori fiind asociată cu proteinurie (Cameron, 1984). Mai rareori există doar proteinurie izolată, de intensitate redusă (sub 1 g/24 ore), care este de cele mai multe ori de tip moderat sau slab selectiv (Medow, 1978).

În 50 % din cazuri se poate dezvolta un *sindrom nefrotic* asociat de obicei cu hematurie microscopică (Habib şi Levy, 1973 ; Medow, 1978). Aproximativ 30 % din bolnavi prezintă un *sindrom nefritic* care se traduce prin hematurie, proteinurie, hipertensiune arterială şi insuficienţă renală moderată, pentru ca ulterior să se dezvolte un sindrom nefrotic după aproximativ 2—6 săptămîni. În formele avansate, manifestările nefropatiei diferă foarte puţin de acelea ale unei glomerulonefrite cronice primitive. Hipertensiunea arterială se observă la 20—30 % din totalitatea cazurilor, fiind de obicei tranzitorie. Hipertensiunea arterială este persistentă

doar în cazurile cu evoluție spre insuficiență renală. În unele cazuri cu vindecare clinică completă a nefropatiei, s-a observat totuși instalarea unei hipertensiuni severe la 10–20 de ani de la atacul acut (Cameron, 1984).

Insuficiența renală se constată într-un procent variabil din cazuri (5–10 %, Vernier și colab., 1979). La debutul bolii insuficiența renală nu este obișnuită (Striker și colab., 1978). Aceasta se poate instala uneori și insidios, la bolnavi considerați inițial vindecați, chiar la 5–10 ani după primele manifestări ale purpurei. Insuficiența renală se poate instala chiar în faza acută a afecțiunii, ducînd la mortalitatea precoce, în uremie, în 25 % din cazuri (Ballard și colab., 1970).

Este mai rar posibilă trecerea ulterioară într-o nefropatie progresivă, iar această evoluție se poate observa doar în primii 3–4 ani de la debutul manifestărilor clinice.

Evoluție și prognostic. În general, purpura Schönlein-Henoch are o evoluție spontană benignă. Totuși, se întîlnesc destul de des și puseuri izolate sau recidivante de purpură, artralgii, semne abdominale și hematurie care pot surveni la cîteva luni sau chiar ani după apariția primelor manifestări ale bolii.

Prognosticul este, în cea mai mare parte, în raport cu substratul histopatologic al afectării renale. În nefropatiile glomerulare proliferative focale și segmentare, mortalitatea după 5 și 10 ani de la debut este sub 10 % (Medow, 1978; Cameron, 1984), fiind mult mai mică decît în alte glomerulopatii (Cameron, 1984). Prognosticul este mai rezervat în cazurile cu leziuni glomerulare proliferative extracapilare cu formarea de semilune care pot duce la deces prin insuficiență renală rapid progresivă (Ballard și colab., 1970; Counahan și colab. 1977; Krensky și colab., 1983). Pot fi considerate drept semne de prognostic defavorabil debutul printr-un sindrom nefritic acut, apariția unui sindrom nefrotic persistent și vîrsta înaintată. Totuși evoluția spre insuficiență renală cronică se poate întîlni și la copii (Counahan și colab., 1977; Yoshikawa și colab., 1981).

Tratament. Se consideră, în general, că evoluția nefropatiei din boala Schönlein-Henoch nu poate fi influențată terapeutic. Într-adevăr, în majoritatea cazurilor apariția remisiunilor spontane, evoluția favorabilă și lipsa tendinței spre progresiune a leziunilor glomerulare focale justifică recomandarea de a nu se aplica un tratament agresiv. Sînt indicate măsuri igienodietetice, eliminarea unor eventuale boli sau focare infecțioase și combaterea fenomenelor alergice.

Numai în formele grave cu leziuni proliferative extracapilare și semilune într-un procent semnificativ crescut poate fi aplicat un tratament cu corticosteroizi asociat sau nu cu imunosupresoare și anticoagulante (heparină).

Au fost relatate și cazuri la care s-au obținut și ameliorări prin plasmafereză, fără ca rezultatele obținute să permită o concluzie fermă (Kauffmann și Houwert, 1981).

Administrarea corticosteroizilor, chiar dacă nu influențează nefropatia, poate deseori ameliora unele manifestări extrarenale severe, cum ar fi durerile abdominale, artralgiile și edemul pielii scalpului, dar nu au eficacitate asupra semnelor cutanate.

Scanned with OKEN Scanner

În stadiul de insuficienţă renală terminală, se poate aplica tratamentul prin dializă cronică. În ceea ce priveşte transplantarea renală, este recomandabil să fie amînată cel puţin cîteva luni, pînă la dispariţia purpurei (Cameron, 1984).

Bibliografie

BALLARD H. S., EISINGER R. P., GALLO C., *Renal manifestations of Schönlein-Henoch syndrome in adults*, Amer. J. Med., 1970, *49*, 328.

BERCEANU ŞT., *Purpura alergică capilaro-toxică*, în: *Hematologie clinică* (Berceanu Şt., sub red.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1977, p. 812.

CAMERON J. S., *The nephritis of Schönlein-Henoch purpura*, în: *Progress in glomerulonephritis* (Kincaid-Smith P., D'Apree A. J. F., Atkins R. L., eds.), John Wiley and sons, New York, 1979, p. 283.

CAMERON J. S., *Henoch-Schönlein nephritis*, în: *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. 1, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 6104.

COPPO R., BASOLO B., MARTINA G., ROLLINO C., DE MARCHI M., GIACCHINO F., MAZZUCCO G., MESSINA M., PICCOLI G., *Circulating immune complexes containing IgA, IgG and IgM in patients with primary IgA nephropathy and with Henoch-Schönlein nephritis. Correlation with clinical and histologic signs of activity*, Clin. Nephrol., 1982, *18*, 230.

COUNAHAN R., WINTERBORN M. H., WHITE R. H. R., HEATON J. M., MEADOW S. R., BLUETT N. H., SWETSCHWIN H., CAMERON J. S., CHANTLER C., *Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children*, Brit. Med. J., 1977, *2*, 11.

GARCIA-FUENTES M., MARTIN A., CHANTLER C., WILLIAMS D. G., *Serum complement components in Henoch-Schönlein purpura*, Arch. Dis. Child., 1978, *53*, 417.

GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOŞAN I., *Nefropatiile glomerulare*, Ed. Facla, Timişoara, 1983, p. 224.

GLASSOCK R. J., COHEN A. H., *Secondary glomerular disease*, în: *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds.), 2nd ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 1510.

HABIB R., LEVY M., *Anaphylactoid purpura nephritis*, Clin. Pediatr., 1973, *12*, 445.

HALL R. P., LAWLEY T. J., HECK J. A., KATZ S. I., *IgA-containing circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis, Henoch-Schönlein purpura, systemic lupus erythematosus and other diseases*, Clin. Exp. Immun., 1980, *40*, 431.

KAUFFMANN R. H., HOUWERT D. A., *Plasmapheresis in rapidly progressive Henoch-Schönlein glomerulonephritis and the effect on circulating IgA immune complexes*, Clin. Nephrol., 1981, *16*, 155.

KRENSKY A. M., INGELFINGER J. R., GRUPE W. E., ROSEN S., *Hemolytic uremic syndrome and glomerulonephritis complicating childhood nephrosis*, Clin. Nephrol., 1983, *19*, 99.

LEVINSKY R. J., BARRATT T. M., *IgA immune complexes in Henoch-Schönlein purpura*, Lancet, 1979, *2*, 1100.

MEDOW S. R., *The prognosis of Henoch-Schönlein nephritis*, Clin. Nephrol., 1978, *9*, 87.

NYULASSY S. et. al., *The HLA system in glomerulonephritis*, Clin. Immunol. Immunopathol., 1977, *7*, 319.

STRIKER G. E., QUADRACCI L. J., CUTLER R. E., *Use and interpretation of renal biopsy*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1978, p. 265.

VERNIER R. L., MAUER S. M., SWILL Y., *Schönlein-Henoch purpura*, în: *Nephrology* (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., eds.), John Wiley and sons, New York, 1979, p. 645.

WOODROFFE A. J., GORMOLA A. A., MC KANZIE P. E., WOTTON A. W., THOMPSON A. J., SEYMOUR A. E., CLARKSON A. R., *Immunologic studies in IgA nephropathy*, Kidney Int., 1980, *18*, 366.

YOSHIKAWA N., WHITE R. H. R., CAMERON A. H., *Prognostic significance of the glomerular changes in Henoch-Schönlein nephritis*, Clin. Nephrol., 1981, *16*, 223.

Scanned with OKEN Scanner

H. RINICHIUL ÎN SINDROMUL GOODPASTURE

Sindromul Goodpasture se definește prin asocierea caracteristică dintre o pneumopatie hemoptoică și o glomerulonefrită, produse prin acțiunea anticorpilor antimembrană bazală. Deși nu reprezintă decît 5 % din glomerulonefritele umane, afecțiunea este importantă deoarece duce frecvent la moarte prin insuficiență renală rapid progresivă sau insuficiență respiratorie asfixică (Merrill, 1980; Glassock, 1984).

Etiopatogeneză. În timp ce patogeneza este relativ bine precizată, factorii etiologici rămîn în cea mai mare parte necunoscuți. Acest sindrom are o bază imunologică, fiind probabil indus prin mai multe mecanisme imune.

Astfel, o infecție virală sau alți agenți, de exemplu chimici (hidrocarburi; Morel-Moroger, 1980), ar putea leza membrana bazală a capilarelor pulmonare, determinînd modificarea unui antigen sau ar expune noi situsuri antigenice mascate, care induc formarea de anticorpi. Aceștia reacționează atît cu membranele bazale ale pereților alveolari, cît și cu acelea ale capilarelor glomerulare (Polla și colab., 1983).

O altă ipoteză consideră că rolul principal îl joacă leziunile membranei bazale a capilarelor glomerulare care produc fragmente antigenice ce induc apariția de anticorpi antimembrană bazală glomerulară (anti-MBG) avînd o reacție încrucișată cu membrana bazală a capilarelor pulmonare. Anticorpii anti-MBG circulanți aparțin în mod tipic clasei IgG.

Au fost chiar izolați în serul sanguin anticorpi anti-MBG, al căror titru pare să fie legat de perioadele de activitate ale bolii și care reacționează și cu membrana bazală a alveolelor. Mai mult, acești anticorpi au produs experimental boala la maimuțe și au putut fi evidențiați și la om prin metode multiple (precipitare în gel, eluție, imunofluorescență indirectă, hemaglutinare și radiomunizare).

Tablou clinicobiologic. Sindromul Goodpasture apare mai ales la persoane tinere (între 20 și 30 ani) de sex masculin. Poate însă surveni la orice vîrstă și la ambele sexe. Debutul poate fi precedat, în 10—30 % din cazuri, de manifestări respiratorii infecțioase de tip gripal, caracterizate mai ales prin hemoptizii produse de hemoragiile intraalveolare. Hemoptiziile au intensitate variabilă, evoluează în pusee care pot dura mai multe săptămîni și se asociază cu tuse, dispnee, raluri bazale, pusee febrile, alterarea stării generale și anemie. Paloarea și anemia sînt mai intense decît severitatea hemoptiziei sau a insuficienței renale. S-au mai descris manifestări articulare și, mai rar, purpură, dureri toracice și erupții cutanate. În unele cazuri apar tulburări ventilatorii marcate, ducînd la insuficiență respiratorie letală.

Examenele complementare. Hematologic se găsește constant o anemie fără caractere particulare, de tip hipocrom microcitar. Leucocitele sînt deseori crescute, cu neutrofilie. În ser se poate găsi un titru crescut de anticorpi anti-MBG, în peste 90 % din cazuri la debutul bolii, titru care scade odată cu perioadele de remisiune și avînd tendința să nu mai crească din nou (Garrett și colab., 1983). Titrul anticorpilor anti-MBG nu prezintă o corelație constantă cu gravitatea semnelor pulmonare sau renale. Un

titru persistent crescut poate fi însă găsit şi în absenţa unei evoluţii progresive a afectării renale, ceea ce s-ar putea explica prin afinitatea mai scăzută a acestor anticorpi pentru rinichi faţă de alte ţesuturi. Titrul ASLO este de obicei normal. Anticorpii antinucleari sînt rareori prezenţi. Complementul hemolitic (CH_{50}) şi C_3 sînt aproape întotdeauna normale. De asemenea lipsesc aproape constant complexele imune circulante, factorul reumatoid şi crioimunoglobulinele.

La bolnavii cu sindrom Goodpasture predomină tipul HLA DRw-2 (88 % faţă de 32 % la grupul martor: Rees şi colab., 1978). Acest sindrom este considerat de numeroşi autori drept model de glomerulonefrită prin anticorpi anti-MBG.

Radiologic se poate constata un aspect pulmonar normal sau imagini infiltrative granuloreticulare cu topografie perihilară, respectînd vîrfurile şi bazele. Aceste infiltrate în benzi sau cu aspect vătuit sînt datorate leziunilor hemoragice alveolare, fiind deosebit de labile şi putînd dispărea în cîteva zile (Heinze şi colab., 1966). Uneori se produc remanieri structurale importante ale parenchimului.

În spută se găsesc macrofage bogate în hemosiderină care dovedesc originea alveolară a hemoptiziilor.

Pot apărea *asocieri morbide* diverse. Asocierea dintre o pneumopatie hemoragică şi o nefropatie cu insuficienţă renală poate fi întîlnită şi în alte condiţii patologice: LED, granulomatoza Wegener, angeita de hipersensibilizare, periarterita nodoasă, purpura Schönlein-Henoch, crioimunoglobulinemia mixtă IgG/IgM, tromboza venei renale cu embolie pulmonară, insuficienţa cardiacă congestivă şi „boala legionarilor" (Glassock, 1978; Merrill, 1980). Sindromul Goodpasture se diferenţiază de aceste asocieri morbide prin evidenţierea formării de anticorpi anti-MBG.

Concentraţia fierului seric poate fi scăzută, chiar în cazurile cu hemoptizii moderate, ceea ce se explică poate prin sechestrarea intrapulmonară extensivă a fierului. Testele funcţionale respiratorii pot fi normale, dar capacitatea de difuziune a bioxidului de carbon este redusă.

MANIFESTĂRILE RENALE

Între primul episod de hemoptizie şi descoperirea nefropatiei există de obicei o perioadă latentă, care este de aproximativ 3 luni, dar care poate varia de la cîteva săptămîni pînă la cîţiva ani.

Morfopatologie. Rinichii sînt măriţi de volum, edemaţiaţi, cu peteşii subcapsulare. Microscopic, în stadiul de debut leziunile glomerulare au un caracter focal-segmentar, cu necroze fibrinoide ale unor anse capilare şi hipercelularitate segmentară, determinată de proliferarea celulelor endoteliomezangiale şi epiteliale (fig. 2.27). Cu timpul este interesată întreaga populaţie glomerulară, prezentînd leziuni proliferative şi degenerativ-necrotice, cu dezintegrarea membranei bazale a capsulei Bowman. Formarea de semilune epiteliale (glomerulita extracapilară cu semilune epiteliale) este un aspect constant întîlnit afectînd 80—90 % din glomeruli. Un număr variabil de hematii se găsesc în spaţiul capsular şi în capilarele glomerulare. În raport cu stadiul de evoluţie al bolii, unii glomeruli prezintă hialinizări segmentare sau globale (fig. 2.28).

În imunofluorescență, membrana bazală glomerulară relevă depozite liniare întrerupte, caracteristice, constituite exclusiv din IgG și C_3 și mai rar din IgA (fig. 2.29).

În microscopie electronică apare o creștere a densității electronice a membranei bazale, fără depozite distincte subendoteliale sau subepiteliale. Tubii prezintă modificări de atrofie și dilatare cu frecvente hematii și cilindri în lumen. Epiteliul tubular conține pigment hemosiderinic cu aspect de descuamare și regenerare. Interstițiul este edemațiat cu infiltrate limfoplasmocitare. Vasele intrarenale pot prezenta leziuni de arteriolită cu sau fără necroză fibrinoidă.

Diagnosticul diferențial histologic se face cu glomerulonefrita difuză extracapilară, cu boala Henoch-Schönlein cu afectare pulmonară și cu boala Wegener cu leziuni alterative pronunțate glomerulare.

Tablou clinicobiologic. *Hematuria* microscopică este semnul cel mai important cu care debutează afectarea renală în sindromul Goodpasture, fiind în mod caracteristic asociată cu prezența a numeroși cilindri hematici. Hematuria poate deveni severă odată cu progresiunea bolii.

Un alt semn asociat hematuriei este *proteinuria*, moderată sau de mică intensitate, care poate deveni mai intensă în cursul evoluției bolii, ducînd însă rareori la instalarea unui sindrom nefrotic (Glassock, 1984).

Hipertensiunea arterială este rareori constatată (sub 20 % din cazuri: Wilson și Dixon, 1973), fiind, de obicei, ușoară sau moderată, dar se poate accentua — ca și edemele — în cursul evoluției.

Funcția renală este în mod obișnuit alterată, caracteristica bolii fiind insuficiența renală rapid progresivă. Există însă și cazuri cu funcție renală relativ păstrată sau chiar normală.

Manifestările clinice ale afectării pulmonare și a celei renale se pot încadra într-un spectru larg în care, pe de-o parte, există un sindrom hemoragic pulmonar masiv cu foarte puține semne de afectare renală, iar pe de altă parte, dimpotrivă, poate exista o glomerulopatie extracapilară cu formare de semilune și evoluție foarte rapidă însă cu manifestări hemoragice pulmonare minore.

Evoluția sindromului Goodpasture este variabilă. În unele cazuri, boala este rapid fatală, moartea survenind în cîteva zile sau săptămîni, fie prin hemoragie pulmonară cu insuficiență respiratorie asfixică, fie prin insuficiență renală rapid progresivă sau cronică. În prezent, sînt cunoscute însă și cazuri cu evoluție mai puțin gravă. Pot surveni și remisiuni, atît terapeutice cît și spontane (Wilson și Dixon, 1973), iar mortalitatea generală a scăzut în ultimele trei decenii de la 86 la 13 % (Marcandoro și Sobel, 1983).

Tratament. Aplicarea judicioasă a corticosteroizilor, imunosupresoarelor, anticoagulantelor și plasmaferezei, asociate cu tratamentul insuficienței renale prin dializă și transplantare renală, au ameliorat în parte prognosticul defavorabil al bolnavilor cu sindrom Goodpasture.

Corticoterapia este ineficace dacă se utilizează în doze mici. Dozele mari, pe cale orală, dar mai ales dozele masive (1—2 g pe zi, timp de 2—3 zile) de metilprednisolon pe cale i.v. (*pulse therapy*) au o eficacitate crescută. Sub acest tratament, s-a observat ameliorarea promptă a mani-

festărilor hemoragice pulmonare şi chiar producerea unei remisiuni de durată (Proskey şi colab., 1970; De Torrente şi colab., 1975; Simon şi Rosenberg, 1978). Dimpotrivă, efectul corticosteroizilor este mai puţin favorabil asupra glomerulopatiei rapid-progresive (Proskey şi colab., 1970). Nici imunosupresoarele nu dau rezultate satisfăcătoare, în cazurile care histologic prezintă semilune extensive, iar clinicobiologic insuficienţă renală.

Aplicarea anticoagulantelor pare justificată în cazurile cu proliferări extracapilare, formare de semilune şi depuneri de fibrină, dar implică riscuri deosebite de agravare a sindromului hemoragic pulmonar. Aplicarea precoce şi intensivă a plasmaferezei pare să dea cele mai bune rezultate asupra hemoragiei pulmonare şi deficitului funcţional renal. Schimbul de plasmă zilnic, de 3—4 litri, se asociază cu imunosupresoare (Azatioprină sau Ciclofosfamidă, 2 mg/kg/zi) şi Prednison (1 mg/kg/zi) (Glassock, 1984). Ameliorarea leziunilor pulmonare şi renale se observă în paralel cu scăderea concentraţiei serice a anticorpilor anti-MBG.

Nefrectomia bilaterală a fost efectuată în unele cazuri de sindrom Goodpasture ce prezentau hemoragii pulmonare cu risc vital, observîndu-se uneori oprirea bruscă a hemoptiziilor şi ameliorarea funcţiei pulmonare (Wilson şi Dixon, 1973; Siegel, 1970; Silverman şi colab., 1973; Glassock, 1984). Mecanismul acestor ameliorări nu este însă clar explicat. Datele actuale par să limiteze indicaţia de nefrectomie bilaterală la bolnavii la care există semne de leziune glomerulară ireversibilă, asociată cu hemoragie pulmonară severă şi care nu au putut fi controlaţi prin dializă optim aplicată, doze mari de corticosteroizi sau plasmafereză intensivă.

În stadiul de insuficienţă renală avansată, este necesară aplicarea dializei cronice şi/sau a transplantării renale. Riscul de recidivă a glomerulopatiei pe grefonul renal poate fi apreciat la 30 % (Glassock, 1984), însă este mai redus dacă se procedează întîi la binefrectomie sau dacă transplantarea se efectuează în afara perioadei de activitate a bolii, caracterizată printr-un titru foarte crescut de anticorpi anti-MBG circulanţi.

Bibliografie

BAILEY R. R., SIMPSON I. J., LYNN K. L., NEALE T. J., DOAK P. B., MC GIVEN A. R., *Goodpasture's syndrome with normal renal function,* Clin. Nephrol., 1981, *15*, 211.

DE TORRENTE A., POPOVITZER M., GUGGENHEIM S. E., SCHRIER R., *Serious pulmonary hemorrhage glomerulonephritis and massive steroid therapy*, Ann. Intern. Med., 1975, *83*, 218.

GARRETT P., BROWNE O., CARMODY M., *Goodpasture's syndrome: reappearance of circulating glomerular basement membrane antibodies after transplantation*, Dial. Transplant., 1983, *12*, 779.

GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOŞAN I., *Nefropatiile glomerulare*, Ed. Facla, Timişoara, 1983, p. 242.

GLASSOCK, R. J., *A clinical and immunopathologic dissection of rapidly progressive glomerulonephritis*, Nephron, 1978, *22*, 253.

GLASSOCK R. J., COHEN A. H., *Secondary glomerular diseases*, in: *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds.), 2nd ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 1513.

GLASSOCK R. J., *Goodpasture syndrome*, in: *Textbook of Nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. 1., Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 6108.

HEINZE V., KLUTHE R., DIETLER P., GESSLER U., *Lungenblutungen mit Glomerulonephritis*, Med. Klin., 1966, *61*, 425.

KLEINKNECHT D., MOREL-MAROGER L., CALLARD P., ADHEMAR J. P., MATHIEW P., *Antiglomerular basement membrane nephritis after solvent exposure*, Arch. Intern. Med., 1980, *140*, 230.
MARCANDORO J., SOBEL A., *Syndrome de Goodpasture*, Presse Méd., 1983, *12*, 1483.
MERRILL J. P., *Le syndrome de Goodpasture*, in : *Nephrology* (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., eds.), Flammarion, Paris, 1980, p. 645.
MISGELD V., BUNGERT H.-J., HOFER W., *Goodpasture Syndrome : Progressive Glomerulonephritis - Homeostasestörungen des Gerinnungsystems - Ferritinbedingte alveoläre Fibrinpolymerisationshemmung*, Klin. Wschr., 1974, *52*, 1085.
POLLA B., PIRSON Y., COSYNS J. P., VAN YPERSELLE DE STRIHON, *Toxic anti-GBM glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1983, *19*, 45.
PROSKEY A. J., WEATHERBEE L., EASTERLING R., GREEN J., WELLER J., *Goodpasture's syndrome : A report of five cases and a therapeutical review of the literature*, Amer. J.Med., 1970, *48*, 162.
REES A. J., PETRE D. K., COMSTON D. A. S., BATCHELOR J. R., *Strong association between HLA-DRw2 and antibody-mediated Goodpasture's syndrome*, Lancet, 1978, *1*, 966.
SCHILLINGS P. H. M., STEKHOVEN J. H. S., *Atlas of Glomerular Histopathology*, Karger, Basel, 1980, p. 99.
SIEGEL R. R., *Basis of pulmonary disease resolution after nephrectomy in Goodpasture's syndrome*, Amer. J. Med., Sci., 1970, *259*, 201.
SILVERMAN M., HAWKINS D., ACKMAN C. F., *Bilateral nephrectomy for massive pulmonary hemorrhage in Goodpasture's syndrome*, Canad. Med. Assoc., J., 1973, *108*, 336.
SIMON N. M., ROSENBERG M. J., *Medical treatment of glomerular diseases*, Med. Clin. N. Amer., 1978, *62*, 1157.
WILSON C. B., DIXON F. J., *Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis*, Kidney Int., 1973, *3*, 74.

I. RINICHIUL ÎN SINDROMUL SJÖGREN

Sindromul Sjögren (SSj) se caracterizează prin prezența unui infiltrat limfoplasmocitar al glandelor lacrimale și salivare, xeroftalmie și xerostomie. Diverse boli autoimune sînt frecvent asociate cu sindromul Sjögren : poliartrita reumatoidă (30–60 %), LES (10–15 %), sclerodermia sistemică progresivă (4–6 %), polimiozita (2–4 %), poliarterita nodoasă (3–5 %), ciroza biliară primitivă (10–18 %), hepatita cronică autoimună (6–15 %), tiroidita autoimună Hashimoto (10 %), alveolitele fibrozante (5–15 %), *myasthenia gravis* (2–3 %) (Alarcon-Segovia, 1974 ; Kassan și Gardy, 1978 ; Moutsopoulos și colab., 1980).

Sindromul Sjögren primar (sindromul *sicca*) este definit prin asocierea dintre xeroftalmie și xerostomie, în absența unei boli autoimune clinic conturate. Sindromul Mikulicz este histologic identic cu sindromul Sjögren.

Insuficiența afectării renale, determinate histologic, în sindromul Sjögren este de 40–55 %. Modificările renale sînt preponderent tubulo-interstițiale, cu insuficiență tubulară distală și/sau proximală în 1/3 din cazuri. La un număr redus de bolnavi, s-au constatat modificări glomerulare (Tu și colab., 1962 ; Moutsopoulos și colab., 1978).

Frecvența sindromului Sjögren nu este cunoscută. 90 % din cazuri sînt femei de vîrstă medie, situată în decada a 5-a și a 6-a de viață.

Etiologia sindromului Sjögren nu este încă elucidată. Sînt implicaţi factori genetici, imuni, infecţioşi etc. Ipoteza etiologiei multifactoriale explică cel mai bine modificările observate în sindromul Sjögren.

Patogeneză. Numeroase observaţii pledează în favoarea unui mecanism patogenic autoimun. Astfel, modificările observate la nivelul glandelor salivare sînt histologic identice cu acelea observate la suşa NZB/NZW de şoarece, reputată pentru că dezvoltă o boală autoimună asemănătoare cu LES uman. Totodată, în sindromul Sjögren s-au pus în evidenţă un mare număr de autoanticorpi specifici şi nespecifici de organ : anticorpi antiduct salivar (65 %), antiduct pancreatic (26 %), anticelule parietale gastrice (33 %), antitiroidieni (52 %) etc. (Moutsopoulos şi colab., 1980). Dintre autoanticorpii nespecifici de organ, cei mai frecvent întîlniţi sînt : factorul reumatoid (30 %), anticorpi antinucleari (70 %), antimitocondriali (5—10 %), antifibră musculară netedă (10—30 %) etc. (Moutsopoulos şi colab., 1980 ; Alspaugh şi Tan, 1975). De asemenea s-au identificat anticorpi precipitanţi nespecifici de organ, care reacţionează cu diverse extracte purificate de ţesut uman (SjD, SjT, SS—A, SS—B, SS—C etc.) sau animal (Ha) precum şi anticorpi antiantigen asociat poliartritei reumatoide (Akizuki şi colab., 1977 ; Kassan şi colab., 1977).

Frecvenţa crescută şi titrul ridicat al autoanticorpilor în sindromul Sjögren sînt rezultatul proliferării nespecifice a limfocitelor B. În unele cazuri, gradul de proliferare limfocitară este intens, cu aspect de limfom salivar (Talal şi colab., 1967 ; Anderson şi Talal, 1972). S-a constatat că, în sindromul Sjögren, riscul de limfoproliferare malignă este de 44 de ori mai mare faţă de martori (Talal şi Bunim 1964 ; Sugai şi colab., 1980). Cauza proliferării limfocitelor B nu este cunoscută. Ipoteza unui defect intrinsec al limfocitelor B n-a fost confirmată experimental. Studiul subpopulaţiilor limfocitare T a relevat scăderea numărului de limfocite T supresoare purtătoare de receptori Fc de tip IgG (T_s), mai ales în formele de sindrom Sjögren cu afectare extraglandulară (Anderson şi colab., 1973 ; Michalski şi colab., 1976). Reducerea numărului de limfocite T_s este rezultatul blocării receptorilor Fc prin Ig (Moutsopoulos şi colab., 1980).

S-a constatat că, iniţial, infiltratul inflamator este localizat salivar periductal şi format din limfocite B. Ulterior, în zona acinară apar limfocite T. Aceste observaţii au condus la ipoteza că, într-o primă etapă, limfocitele B recunosc antigenul, după care limfocitele T activate produc direct sau mediat leziuni tisulare (Anderson şi colab., 1973 ; Talal şi colab., 1980 ; Whaley şi Buchanan, 1980). Spre deosebire de LES, în sindromul Sjögren proliferarea limfocitelor B este restrînsă la aria glandelor exocrine şi a altor structuri cu membrană bazală : alveole pulmonare, căi biliare, tubi renali etc. Aceste ţesuturi au un determinant antigenic comun, implicat în sensibilizarea limfocitelor B. Între celulele ductelor salivare şi tubii renali s-au observat asemănări structurale legate de funcţia comună de transport al sodiului şi apei (Anderson şi colab., 1973 ; Moutsopoulos şi colab., 1978). Cochrane (1979) a identificat limfocite T citotoxice cross-reactante faţă de hepatocite şi celulele tubilor renali. Aceste observaţii atribuie răspunsului imun celular un rol patogenic important în sindromul Sjögren. Prezenţa anticorpilor antiduct salivar şi a altor tipuri de

autoanticorpi (Whaley şi colab., 1969; Moutsopoulos şi colab., 1980) reprezintă un răspuns imun faţă de antigene rezultate prin distrugeri tisulare şi au semnificaţie de markeri.

Patogeneza sindromului Sjögren este condiţionată genetic. Studii imunogenetice au demonstrat o asociere statistic semnificativă între sistemul antigenic HLA tip B_8, Dr_3, Dr_4, determinanţii antigenici limfocitari B de tip Ia_{172}, Ia_{350}, Ia_{715} şi apariţia sindromului Sjögren (Chused şi colab., 1977; Kassan şi Gardy, 1978; Michalski şi colab., 1976; Moutsopoulos şi colab., 1978). Analiza statistică corelativă a relevat că bolnavii cu sindrom Sjögren formează o populaţie neomogenă care poate fi împărţită în mai multe grupe cu caracteristici genetice, imunologice şi clinice distincte. Astfel, bolnavii cu sindrom Sjögren primar (sindrom *sicca*), caracterizat clinic prin episoade repetate de parotidită autoimună, adenopatie, fenomen Raynaud, afectare renală, în absenţa unei boli autoimune clinic conturate, au statistic mai frecvent antigen HLA B_8, Dr_3, Ia_{172}, Ia_{350} şi autoanticorpi de tip SS—A şi SS—B/La (Moutsopoulos şi colab., 1979). Subiecţii cu sindrom Sjögren şi poliartrită reumatoidă posedă antigen HLA de tip Dr_4, antigene limfocitare Ia_{172} şi Ia_{350} şi anticorpi de tip SS—C. În sfîrşit, cazurile cu sindrom Sjögren şi LES au antigene HLA de tip Dr_3, limfocitare de tip Ia_{172}, Ia_{350} şi Ia_{715} şi ancticorpi de tip SS—A (Talal şi colab., 1980; Whaley şi Buchanan, 1980). Determinanţii antigeni limfocitari Ia_{172} şi Ia_{350} sînt comuni celor trei forme de sindrom Sjögren şi conferă risc de afectare glandulară salivară şi lacrimală. Cazurile care asociază şi HLA B_8 sînt predispuşi la poliartrită reumatoidă, iar cei cu HLA B_8, Dr_2 şi Ia_{715} la LES.

Tablou clinicobiologic. Debutul clinic este insidios. Cele mai frecvente simptome iniţiale sînt xeroftalmia, xerostomia (80—90%) şi tumefierea glandelor salivare (10—15%) (Kassan şi Gardy, 1978; Moutsopoulos şi colab., 1980). Uneori, boala este descoperită cu ocazia unui control determinat de diverse complicaţii infecţioase (conjunctivită, stomatită etc.). Evoluţia este lent progresivă, cu acutizări periodice fără o cauză aparentă. În sindromul Sjögren primar (sindrom *sicca*) rata acutizărilor şi frecvenţa determinărilor extraglandulare (adenopatie, hepatosplenomegalie, afectare renală, fenomene Raynaud, miozită) sînt mai mari faţă de sindromul Sjögren secundar.

Cheratoconjunctivita *sicca* este prezentă în 90% din cazuri. Testul Schirmer, provocat prin inhalarea de amoniac 10%, este pozitiv (mai puţin de 15 mm de hîrtie de filtru umectată cu secreţie lacrimală timp de 5 min) şi obiectivează reducerea debitului lacrimal. Leziunile corneene de tip punctiform sau filamentar sînt evidenţiate prin instilarea de roz bengal 1%. Xerostomia se întîlneşte la peste 80% din bolnavi. Debitul salivar total stimulat şi recoltat prin sucţiune scade sub 0,5 ml/min. Glandele salivare sînt tumefiate uni sau bilateral în 20—25% din cazuri, uneori cu aspect tumoral (Whaley şi Buchanan, 1980; Moutsopoulos şi colab., 1980). Scintigrama salivară efectuată cu Tc^{99} şi curba de captare a I^{131} sînt modificate. Sialografia evidenţiază dezorganizarea arborelui ductal, imagini de „stop" şi dilataţii ductale, considerate în ansamblu sugestive pentru sindromul Sjögren. Biopsia glandulară salivară relevă infiltrat inflamator limfoplasmocitar, atrofie ductală, fibroză şi insule

mioepiteliale cu caracter patognomonic (Whaley și Buchanan, 1980). Dintre determinările extraglandulare cele mai frecvente sînt afectările interstițială pulmonară (30—40%), gastrică (4—10%), pancreatică (60%), hepatică (35—40%), articulară, cutanată, musculară etc. (Kassan și colab., 1977; Shearn, 1977).

Examene complementare. Anemia este moderată, de tip normocrom, normocitar, prezentă în 15—20% din cazuri. Leucopenia este semnalată la 20—30% din bolnavi. VSH-ul și fibrinogenul sînt crescute și variază paralel cu evoluția bolii. Hipergamaglobulinemia are caracter policlonal și este prezentă la 80—90% din cazuri. Factorul reumatoid este întîlnit la 70—90% din cazuri, celulele LE la 10—15%, anticorpii antinucleari la 70%. Anticorpii antinucleari de tip pătat sau nucleolar au grad mai ridicat de specificitate și sînt prezenți la 30—40% din cazuri. Valorile complementului seric sînt normale, exceptînd cazurile cu LES. În peste 80% din cazuri s-au constatat complexe imune circulante, iar în 10—12% crioglobuline de tip mixt. Amilaza de tip salivar este crescută la 15% din bolnavi fără modificarea izoenzimei pancreatice. Un mare număr de anticorpi specifici și nespecifici de organ precum și anticorpi precipitanți cu extracte tisulare umane (SS—A, SS—B, SS—C) sau animale (Ha) sînt prezenți în serul bolnavilor cu sindrom Sjögren.

Diagnosticul pozitiv, de certitudine, se pune pe baza biopsiei glandei salivare sau a sialografiei cu aspect neechivoc (arbore ductal sărăcit și dezorganizat, cu dilatații ductale).

Diagnosticul diferențial se face cu alte boli care produc cheratoconjunctivită (infecțioase, virale, bacteriene, diabet zaharat, procese degenerative, avitaminoză A etc.), xerostomie (tabagism, uremie, consum de medicamente antihistaminice, antidepresante, anticolinergice, clonidină, hiposerpil, iradiere, senescență etc.) sau tumefierea glandelor salivare (intoxicații cu iod, mercur, tosilat de bretyliu, parotidite acute virale sau bacteriene, litiază salivară, sarcoidoză, ciroză hepativă, limfoame, tumori parotidiene benigne sau maligne).

MANIFESTĂRILE RENALE

40—50% din bolnavii cu sindrom Sjögren au modificări histologice renale. Leziunile renale sînt preponderent tubulointerstițiale, cu infiltrat limfoplasmocitar, atrofie tubulară și fibroză interstițială și numai la un număr redus de cazuri afectare glomerulară.

Leziunile tubulointerstițiale renale sînt produse de limfocite T sensibilizate și de complexe imune (Lawley și colab., 1970; Mc Cluskey, 1983). Rolul patogenic al limfocitelor T în nefropatia tubulointerstițială din sindromul Sjögren este sugerat de caracterul asemănător al infiltratului inflamator din sindromul Sjögren și transplantul renal cronic rejetat sau modelul experimental de nefropatie autoimună mediată celular (Massry și colab., 1967). Leziunile tubulointerstițiale sînt rezultatul acțiunii directe a limfocitelor T_{OKT5} citotoxice, dependente sau nu de prezența anticorpilor pe celula-țintă sau de diverși mediatori nespecifici (proteaze, elastaze, esteraze etc.) eliberați din monocite și macrofage recrutate prin interme-

diul limfokinelor de limfocitele T_{OKT4} sensibilizate față de antigenele tubulointerstițiale (McCluskey, 1983).

În afara limfocitelor T, complexele imune sînt implicate în patogeneza leziunilor renale. Prin microscopie electronică, s-au evidențiat la nivelul membranei bazale tubulare depozite electronodense sugestive pentru depunerea de complexe imune (Talal și colab., 1968 ; Moutsopoulos și colab., 1978). Cu ajutorul imunofluorescenței, s-a constatat că depozitele granulare de la nivelul membranei bazale tubulare conțin IgG, IgM și C_3 (Winer și colab., 1978). În unele cazuri, s-au identificat în serul bolnavilor cu sindrom Sjögren anticorpi antimembrană bazală tubulară (Pasternack și Linder, 1970). Semnificația patogenică a anticorpilor antimembrană bazală tubulară nu este bine cunoscută. Rolul lor poate fi de *marker* al leziunilor tubulare. Este posibil ca anticorpii antimembrană bazală tubulară să se formeze local, la nivelul plasmocitelor din infiltratul peritubular. De aici vor trece către membrana bazală, unde vor forma complexe imune *in situ*. S-a demonstrat că plasmocitele peritubulare sintetizează IgG (Talal și colab., 1980).

Afectarea glomerulară de tip proliferativ mezangial sau focal s-a observat mai frecvent în formele de sindrom Sjögren cu hipocomplementemie, crioglobuline de tip mixt și complexe imune circulante prezente (fig. 2.30).

Prin imunofluorescență, s-au pus în evidență depozite granulare mezangiale și subendoteliale, formate din IgM și complement (Talal și colab., 1968).

Leziunile tubulointerstițiale (fig. 2.31) generează grade variabile de insuficiență tubulară distală și/sau proximală. Secundar defectului de transport tubular, scade reabsorbția de bicarbonat și/sau excreția de protoni (H^+), la care se asociază și alte defecte de reabsorbție sau secreție proximală sau distală. Reducerea reabsorbției tubulare de bicarbonat sau a excreției de protoni (H^+) conduce la diverse forme de acidoză hipercloremică.

Acidoza tubulară distală (tip I) se caracterizează prin : capacitate maximală de acidifiere a urinii în condiții de acidoză sau după administrarea de clorură de amoniu (pH sub 5,5), excreție de citrat redusă, hipercalciurie, nefrocalcinoză, nefrolitiază, osteoporoză, hipokaliemie, poliurie rezistentă la vasopresină sau la încărcarea cu NaCl. Acidoza este determinată de incapacitatea tubului distal de a excreta protoni prin mecanism dependent de gradientul electronegativ tubular sau de rata reabsorbției distale de sodiu (Battle, 1983). Utilizarea carbonatului de calciu în tamponarea radicalilor acizi excedentari din plasmă provoacă osteoporoză. Nefrocalcinoza și litiaza renală (fosfat și oxalat de calciu) sînt provocate de scăderea citratului urinar (principalul chelator de calciu) și creșterea excreției renale de calciu (Talal și colab., 1968).

Acidoza tubulară proximală (tip II) este determinată de scăderea reabsorbției proximale de bicarbonat. Gradul de acidoză este mai redus decît în forma distală, întrucît scăderea nivelului seric de bicarbonat (14 —16 mEq/l) generează un gradient suficient de mare pentru a limita pierderea urinară de bicarbonat (efect autolimitativ). Capacitatea maximală de acidifiere a urinii este conservată, cu scăderea pH-ului urinar sub

5,5 după administrarea de clorură de amoniu. În mod caracteristic, acidoza tubulară proximală asociază glicozurie, fosfaturie, uricozurie, aminoacidurie prin afectarea reabsorbției proximale. Nefrocalcinoza și litiaza renală sînt rare, datorită excreției crescute de citrat (Battle, 1983).

Tipul III mixt (distal și proximal) și IV (distal hiperpotasemic) de acidoză tubulară sînt rar semnalate în sindromul Sjögren.

Insuficiența tubulară este prezentă la 40—50% dintre bolnavii cu sindrom Sjögren (Tu și colab., 1962; Kassan și Gardy, 1978). Forma distală de insuficiență tubulară este mai frecvent întîlnită decît forma proximală. Capacitatea de concentrare a urinii este redusă, inclusiv după administrarea de vasopresină sau încărcarea cu clorură de sodiu. In 20—25% din cazuri, se constată acidoza tubulară hipercloremică moderat compensată. În formele fruste de acidoză tubulară, pH-ul urinar nu scade sub 5,5 după administrarea de sodiu, iar pCO_2 urinar rămîne cu valori reduse după administrarea de bicarbonat de sodiu.

În sindromul Sjögren cu acidoză tubulară distală, hipopotasemia este moderată iar osteoporoza, osteomalacia, nefrocalcinoza și litiaza renală rar semnalate. Forma proximală de acidoză tubulară are o frecvență redusă. În 20% din cazuri, s-a semnalat o proteinurie tubulară și, în sub 10% din cazuri, glicozurie, fosfaturie etc.

Afectarea glomerulară provoacă modificări clinice discrete sub formă de hematurie, leucociturie și proteinurie sub 0,5 g/zi. Insuficiența renală este determinată de infiltrarea limfoplasmocitară și fibroza interstițială si rar de scleroza glomerulară.

Prognosticul este determinat de boala de bază. Complicațiile cele mai frecvente sînt infecțioase (conjunctivite, stomatite, bronșite etc.), ulcere corneene, carii dentare, agenezie etc. Subiecții cu SSj sînt predispuși la boli limfoproliferative. Incidența limfoamelor în SSj este de 44 ori mai mare față de martori.

Tratament. Obiectivele tratamentului sînt prevenirea complicațiilor la nivelul mucoaselor, supresia determinărilor glandulare și extraglandulare, remisiunea bolii de bază. Profilaxia infecțiilor oculare, ulcerațiile corneene, uveitei, cataractei se realizează prin igienă locală și agenți lubrefianți (metilceluloză 0,5%). Cariile dentare, stomatita etc. se previn prin hidratare, gargare antiseptice, controale frecvente stomatologice. Tumefierea dureroasă a glandelor salivare beneficiază de căldură locală și analgezice.

Pacienții cu nefrită interstițială severă sau glomerulonefrită vor fi tratați cu corticosteroizi (1 mg/kg-corp/zi) timp de 21 zile, după care doza este redusă cu 10% săptămînal. Doza de întreținere de 10 mg/zi se menține timp de 4—6 luni (El-Mallakh și colab., 1985). La subiecții care după 60 de zile nu răspund la corticosteroizi, se asociază Ciclofosfamidă 100—150 mg/zi, timp de 4—6 luni, sub controlul periodic al hemogramei. Pacienții care nu răspunde la Ciclofosfamidă sau dezvoltă cistită hemoragică vor fi tratați cu Clorambucil 2—4 mg/zi. Acidoza tubulară și hipokaliemia se vor corecta cu bicarbonat de sodiu 1 mEq/kg-corp/zi, oral, și clorură de potasiu 15—20 mEq/zi.

Bibliografie

AKIZUKI M., POWERS R., HOLMAN H. R., *A soluble acidic protein of the cell nucleus which reacts with serum from patients with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome*, J. Clin. Invest., 1977, *59*, 264.

ALARCON-SEGOVIA D., IBANEZ G., VELASQUEZ-FORERO F., *Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus : clinical and subclinical manifestations*, Ann. Intern. Med., 1974, *81*, 577.

ALSPAUGH M. A., TAN E. M., *Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome*, J. Clin. Invest., 1975, *55*, 1067.

ANDERSON L. G., TALAL N., *The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögren's syndrome*, Clin. Exp. Immunol., 1972, *10*, 199.

ANDERSON L. G., TARPLEY T. M., TALAL N., *Cellular versus humoral autoimmune responses to salivary gland in Sjögren's syndrome*, Clin. Exp. Immunol., 1973, *13*, 136.

BATTLE D. C., *Renal tubular acidosis*, Med. Clin. North. Amer., 1983, *67*, 859.

CHUSED T. M., KASSAN S. S., OPELZ G., MOUTSOPOULOS C. M., *Sjögren's syndrome associated with HLA-Dw3*, New Engl. J. Med., 1977, *296*, 895.

COCHRANE C. G., *Mediation systems in neutrophil-independent immunologic injury of the glomerulus*, în : *Contemporary Issues in Nephrology*, vol. 3 (sub red. C. B. Wilson, B. M. Brenner, J. H. Stein), Churchill-Livingstone, New York, 1979.

EL-MALLAKH R. F., BRYAN R. K., MASI A. T., *Long-term low dose glucocorticoid therapy associated with remission of overt renal tubular acidosis in Sjögren's syndrome*, Amer. J. Med., 1985, *79*, 509.

FAGUET G. B., WEBB H. H., AGEE J. F., *Immunological diagnosed malignancy in Sjögren's pseudolymphoma*, Amer. J. Med., 1978, *65*, 424.

HAMBURGER M. I., MOUTSOPOULOS H. M., LAWLEY T. J., *Sjögren's syndrome : a defect in reticuloendothelial system Fc-receptor specific clearance*, Ann. Int. Med., 1979, *91*, 534.

HEATON A. M., *Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus*, Brit. J. Med., 1959, *1*, 466.

KASSAN S. S., AKIZUKI M., STEINBERG A. D., REDDIK R. L., CHUSED T. M., *Antibody to a soluble acidic nuclear antigen in Sjögren's syndrome*, Amer. J. Med., 1977, *63*, 328.

KASSAN S. S., GARDY M., *Sjögren's syndrome : an update and overview*, Amer. J. Med., 1978, *54*, 1037.

LAWLEY T., MOUTSOPOULOS H. M., KATZ S. T., *Demonstration of circulating immunocomplexes in Sjögren's syndrome*, J. Immunol., 1970, *123*, 1382.

MASSRY S. G., PREUSS H. G., MAHER J. F., *Renal tubular acidosis after cadaver kidney homotransplantation*, Amer. J. Med., 1967, *42*, 284.

MC CLUSKEY R. T., *Immunologically mediated tubulo-interstitial nephritis*, în : *Contemporary Issues in Nephrology* (sub red. R. S. Cotran), Churchill-Livingstone, New York, 1983.

MICHALSKI J. P., McCOMBS C., EYE K. et al., *Abnormal lymphocyte proliferation in Sjögren's syndrome. Evidence for lymphocyte subpopulation abnormality and association with HLA-Be*, Arthr. Rheum., 1976, *19*, 811.

MOUTSOPOULOS H. M., BALOW J. E., LAWLEY T. J., *Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome*, Amer. J. Med., 1978, *64*, 955.

MOUTSOPOULOS H. M., CHUSED T. M., JOHNSON A. H., KNUDSIN B., MANN D. C., *B-lymphocyte antigens in sicca syndrome*, Science, 1978, *199*, 144.

MOUTSOPOULOS H. M., MANN D. C., JOHNSON A. H., CHUSED T. M., *Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome*, New Engl. J. Med., 1979, *301*, 761.

MOUTSOPOULOS H. M., CHUSED T. M., MANN D. L., *Sjögren's syndrome (sicca syndrome) : current issues*, Ann. Int. Med., 1980, *92* (part 1), 212.

MOUTSOPOULOS H. M., KARSH J., WOLF R. O., *Lysozyme determination in parotid saliva from patients with Sjögren's syndrome*, Amer. J. Med., 1980, *69*, 39.

PASTERNACK A., LINDER E., *Renal tubular acidosis. An immunopathologic study of four patients*, Clin. Exp. Immunol, 1970, *7*, 115.

SHEARN M. A., *Sjögren's syndrome*, Med. Clin. North. Amer., 1977, *61*, 271.

SHEARN M. A., TU W. H., *Nephrologic diabetes insipidus and other defects of renal tubular function in Sjögren's syndrome*, Amer. J. Med., 1965, *39*, 312.

SUGAI S., KONDA S., SHIRASAKI Y., *Non-IgM monoclonal gammopathy in patients with Sjögren's syndrome*, Amer. J. Med., 1980, *68*, 861.

TALAL N., BUNIM J. J., *Development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome*, Amer. J. Med., 1964, *36*, 529.
TALAL N., SOKOLOF L., BARTH W. F., *Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjögren syndrome (reticulo-cell sarcoma, „pseudolymphoma", macroglobulinemia)*, Amer. J. Med., 1967, *43*, 50.
TALAL N., ZISMAN E., SCHUR P. H., *Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome*, Arthr. Rheum., 1968, *11*, 774.
TALAL N., ROUBINIAN J. R., SHEAR H., *Progress in the mechanism of autoimmune disease. Sjögren's syndrome*, în : *Progress in Immunology*, vol. IV, Academic Press, New York, 1980.
TU W. H, SHEARN M. A., LEE J. C., HOPPER J. jr., *Interstitial nephritis in Sjögren's syndrome*, Ann. Intern. Med., 1962, *56*, 88.
WHALEY K., CHISHOLM D. M., GOUDIE R. B. et al., *Salivary duct autoantibody in Sjögren's syndrome. Correlation with focal sialadenitis in the labial mucosa*, Clin. Exp. Immunol., 1969, *4*, 273.
WHALEY K., BUCHANAN W. W., *Sjögren's syndrome and associated diseases*, în : *Clinical Immunology* (sub red. Ch. W. Parker), Saunders, Philadelphia, 1980, p. 632.
WINER R. L., COHEN A. N., SAWHNEY A. S., *Sjögren's syndrome wih immune complexes tubulointerstitial renal disease*, Clin. Immunol. Immunopathol., 1978, *8*, 494.

J. RINICHIUL ÎN SARCOIDOZĂ

Sarcoidoza este o granulomatoză sistemică de etiologie necunoscută, mai frecventă la tinerii adulți și caracterizată prin adenopatie hilară bilaterală, infiltrate pulmonare și leziuni cutanate sau oculare. Diagnosticul este susținut de aspectul histologic de granulom epiteloid necazeos prezent în mai multe organe și testul Kveim-Siltzbach pozitiv (Subcomitetul de experți OMS, 1975).

Incidența afectării renale în sarcoidoză, evaluată histologic, este de 10—25% (Gupta și colab., 1977 ; Mignon și colab., 1984). Principalele leziuni renale sînt granulomul sarcoid, glomerulonefrita, tubulopatia distală și/sau proximală și nefrocalcinoza. Insuficiența renală reprezintă a treia cauză de deces în sarcoidoză (Waldek și colab., 1978).

Sarcoidoza este inegal distribuită geografic, cu preponderență în zonele cu climă temperată. Prevalența sarcoidozei în țările nordice este de 30—40/100 000 locuitori cu o incidență de 0,5 cazuri/an/100 000 locuitori (Weg, 1982). Femeile sînt moderat mai frecvent afectate decît bărbații, cu un maximum în decadele a 3-a și a 4-a de viață. Anchete epidemiologice au relevat caracterul familial al bolii.

Etiologia sarcoidozei nu este cunoscută. Compușii lipidici acid-rezistenți din *polenul de pin*, injectați intradermic, produc local granuloame. Aceiași compuși, introduși pe cale bronhică, prin aerosoli, nu reproduc sarcoidoză (Crofton și Douglas, 1981). Asemănările morfologice dintre *tuberculoză* și sarcoidoză sînt considerate în prezent neesențiale pentru a susține etiologia tuberculoasă a sarcoidozei. Totodată, incidența celor două boli este divergentă, iar chimioterapia antituberculoasă ineficientă în sarcoidoză. Prezența anticorpilor *antimicobacterii* în sarcoidoză reflectă hiperreactivitatea imună nespecifică umorală caracteristică bolii, fapt demonstrat de nivelul ridicat al anticorpilor antivirus Epstein-Barr,

herpes simplex, parainfluenzae, citomegalic, rujeolic, rubeolic etc. (Hunninghake și Crystal, 1981 b).

Granulomul sarcoid a fost reprodus la șoareci prin injectarea de omogenat sarcoid sau supernatant filtrat (Mitchell, 1969). Bolnavii cu sarcoidoză, indiferent de zona geografică, răspund identic la injectarea de extract sarcoid, cu formarea de granulom intradermic (test Kveim-Siltzbach). Factorul transmisibil are dimensiuni subvirale și este inactivat prin căldură sau iradiere. Natura lui nu este cunoscută și ipotetic poate fi reprezentat de virus, limfokine sau alte substanțe care transferă hiperergia sarcoidozei (Weg 1932; Crofton și Douglas, 1981).

Anchetele genetice au relevat importanța factorului ereditar în sarcoidoză. Boala are agregare familială, cu concordanță de 13 ori mai mare la gemenii univitelini față de gemenii bivitelini.

Sarcoidoza este asociată antigenului HLA—B_8 cu un risc relativ de 13,5.

Patogeneză. Granulomul necazeos reprezintă elementul histologic caracteristic. În 90% din cazuri, granuloamele se resorb integral sau lasă fibroză minimă. În restul de 10% din cazuri, evoluția se întinde pe 15—35 ani, cu fibroză progresivă și dezorganizarea structurilor-gazdă (Crofton și Douglas, 1981; Hunninghake și Crystal, 1981b). Granuloamele extensive sau care se dezvoltă în zone strategic importante produc tulburări funcționale temporare sau definitive prin compresie sau înlocuire. În forma acută de sarcoidoză cu febră, adenopatii hilare bilaterale, iridociclită și eritem nodos s-au localizat complexe imune circulante (CIC) cu greutate moleculară mare (peste 19S) în peretele vascular al corpilor ciliari, glomeruli etc. (Danielle și colab., 1978).

Mecanismul de formare a granulomului în sarcoidoză nu este cunoscut. Granuloamele apar în jurul antigenelor mari, greu solubile (beryliu, zirconiu, siliciu etc.), în diverse anomalii funcționale ale neutrofilului (granulomatoza cronică), în disfuncții monocit-macrofag, in infecții cu răspuns imun predominant celular (tuberculoză, micoze etc.) sau în vasculite mediate prin CIC mari, formate în exces de anticorpi (granulomatoza Wegener, sindromul Churg-Strauss etc.) (Crystal și colab., 1981; Weg, 1982).

Granulomul sarcoidozei are un aspect histologic ordonat, cu celule gigante multinucleate așezate central și celule epitelioide, limfocite, monocite dispuse concentric la periferie. Frapează absența cazeumului. Intracelular sînt prezente diverse incluziuni cristaline sau concoidale (corpii Schaumann), ca expresie a unui metabolism celular crescut.

În sarcoidoză, răspunsul imun celular, evaluat *in vivo* prin IDR la PPD (*Protein Purified Derivative*), tricophyton, candida etc. sau *in vitro* prin stimulare cu fitohemaglutinină (PHA) sau concanavalină A (conA), scade paralel cu evoluția bolii și revine la normal în perioadele de remisiune (Danielle și colab., 1980). Numărul limfocitelor T periferice determinat prin testul rozetării scade în fazele active și se normalizează după vindecare. Analiza subpopulațiilor limfocitare T periferice prin anticorpi monoclonali a relevat un raport OKT_4/T_8 (*helper/suppressor*) de 0,8/1 (Hunninghake și Crystal, 1981). Concomitent s-a observat creșterea reactivității limfocitelor B cu hipergamaglobulinemie și titruri ridicate ale anticorpilor antivirali (Hunninghake și Crystal, 1981a). Răspunsul IDR

inițial pozitiv la PPD și negativarea acestuia odată cu apariția bolii demonstrează că scăderea răspunsului imun celular este un fenomen secundar bolii.

Studii citoimunologice efectuate în lavajul bronhoalveolar la bolnavi cu sarcoidoză au constatat creșterea procentului de limfocite de la 10% la 55% și a subpopulației T de la 65% la 90%. Studiul subpopulațiilor limfocitare T a evidențiat creșterea absolută a limfocitelor T helper (OKT_4) cu raport $OKT_4/T_8 10,5/1$ (Hunninghake și colab., 1979; Hunninghake și colab., 1981b; Crystal și colab., 1981).

Scăderea numărului de limfocite T circulante și implicit a răspunsului imun celular cutanat este rezultatul redistribuției limfocitelor T către plămîn. Limfocitele T activate pulmonar recrutează local monocite și macrofage prin limfokine, factorul chemotactic al monocitelor, factorul chemotactic inactivator al polimorfonuclearelor, factorul inhibitor al leucocitelor (Hunninghake și colab., 1980), Daniele și colab., 1980). Extractul de țesut sarcoid (reactiv Kveim) are proprietăți asemănătoare: inhibă migrarea limfocitelor, eliberează factorul inhibitor chemotactic, stimulează transformarea blastică a limfocitelor *in vitro*, determină formarea locală de granuloame. Limfokinele determină creșterea activității metabolice a monocitelor și macrofagelor, fapt relevat de excesul de lizozim și galactozidază monocitară precum și de nivelul seric ridicat de angiotensinconvertază și C_2, C_4, C_5 de origine monocitară (Weg, 1982). În concluzie, apariția granuloamelor este rezultatul recrutării și activării de monocite și macrofage prin limfocite T sensibilizate față de antigene necunoscute fixate pulmonar.

Tablou clinicobiologic. Aspectul clinic al sarcoidozei este variabil. Peste 50% din cazuri au simptome nespecifice respiratorii (tuse, dispnee, disconfort toracic) sau manifestări extrapulmonare: tulburări de vedere artralgii, artrită, eritem nodos, aritmii, poliurie, colică renală etc. Restul cazurilor sînt asimptomatice, descoperite întîmplător cu ocazia unui examen radiologic pulmonar. Debutul poate fi *acut* cu febră, artralgii, eritem nodos, uveită și adenopatie hilară bilaterală (sindrom Lofgren) sau cu febră, uveită, parotidită și pareză de nerv facial (sindrom Heerfordt). Majoritatea cazurilor debutează *insidios*, cu manifestări nespecifice pulmonare produse de adenopatie sau de afectarea interstițială pulmonară. Formele acute evoluează favorabil sub corticoterapie cu remisiuni complete la 6 luni, în peste 90% din cazuri (Gupta și colab., 1977; Fayole, 1984; Crofton și Douglas 1981). Formele cronice se remit spontan în 1—2 ani în 90% din cazuri sau evoluează spre fibroză pulmonară cu insuficiență respiratorie și cord pulmonar în restul cazurilor (Fayole, 1984). Cauzele cele mai frecvente de deces în sarcoidoză sînt insuficiența respiratorie, insuficiența cardiacă, insuficiența renală și tulburările de ritm cardiac (Silverman și colab., 1978; Perrin-Fayolle, 1984; Reich și Johnson, 1985).

Afectarea ganglionară hilară și paratraheală, simetrică, bilaterală, cu aspect de fluture, este constantă și caracteristică bolii. În peste 95% din cazuri sînt prezente histologic diverse grade de afectare interstițială pulmonară cu insuficiență respiratorie în mai puțin de 10% din cazuri. Tusea este neproductivă, produsă prin iritare mecanică. Dispneea are caracter progresiv, neparoxistic. Afectarea pleurală este rar semnalată în sarcoidoză (Groman și colab., 1984).

În 70—80% din cazuri se constată adenopatie superficială (scalenică, laterocervicală, epitrohleală etc.), în 50—80% afectare hepatică cu hepatomegalie în 20—30% din cazuri, în 40—70% determinări splenice, în 10—30% leziuni cutanate (eritem nodos, noduli subcutanaţi, plăci cutanate, eritem pernio etc.), în 15—35% uveită anterioară, în 5—10% microgeode subperiostale la nivelul falangelor, în 5—10% determinări musculare, în 5% afectarea SNC (crize epileptice majore sau localizate, hemiplegii, paralizii) (Crofton şi Douglas, 1981; Weg, 1982).

Explorări complementare. VSH-ul şi fibrinogenul cresc paralel cu evoluţia bolii. Între 20 şi 50% din cazuri au hipercalcemie (peste 10 mg%) şi hipercalciurie (peste 300 mg/zi). Hipergamaglobulinemia de tip policlonal este prezentă în toate cazurile, cu creşterea IgG, IgA, IgM şi IgE şi scăderea IgD. Factorul reumatoid este prezent la 12—15% din cazuri. Angiotensinconvertaza creşte în 50—80% din cazuri, iar lizozimul în 60% din cazuri.

95% din bolnavii cu sarcoidoză au IDR negativ la 1 u.PPD şi testul de transformare blastică a limfocitelor la PHA sau ConA deprimat. Testul Kveim este pozitiv în 75—89% din cazuri, cu o specificitate de 96—98%. Examenul radiologic pulmonar evidenţiază adenopatia hilară bilaterală, simetrică, cu aspect de fluture. 60% din afectările pulmonare sînt depistate radiologic sub formă de leziuni miliare sau nodulare, diseminate, opacităţi lineare sau confluente. Cavitaţia şi atelectazia sînt neobişnuite (Crofton şi Douglas, 1981).

Testele funcţionale pulmonare reprezintă principala metodă de diagnostic şi urmărire a modificărilor pulmonare. Subiecţii cu sarcoidoză şi imagine radiologică normală au, în peste 40% din cazuri, teste spirometrice anormale. Capacitatea vitală pulmonară scade prin creşterea volumului rezidual în cadrul unei capacităţi pulmonare totale moderat reduse. Difuziunea alveolocapilară scade paralel cu evoluţia bolii. Datorită alterării raportului ventilaţie-perfuzie, spaţiul mort funcţional şi gradientul de O_2 alveolocapilar creşte, cu ameliorare discretă după efort. Leziunile bronhice, precum şi dezarticularea căilor aeriene prin fibroză, produc disfuncţia ventilatoare obstructivă cu reducerea moderată a debitelor pulmonare.

Scintigrama cu galiu 67 evidenţiază determinările ignorate clinic sau radiologic (Weg, 1982).

Biopsia ganglionară mediastinală sau din alte teritorii (bronhic, muscular, scalenic, cutanat, hepatic) rămîne metoda definitivă de diagnostic.

Diagnostic pozitiv. În sarcoidoză, diagnosticul de certitudine se face prin biopsie ganglionară, cutanată sau hepatică, la un subiect tînăr cu adenopatie hilară simetrică bilaterală şi diverse manifestări clinice sugestive. Testul Kveim constituie o alternativă acceptabilă faţă de biopsia ganglionară.

Diagnostic diferenţial. Este necesară excluderea tuberculozei, infecţiilor micotice (cu Candida, coccidoidomicoză), silicozei, beriliozei, neoplasmului pulmonar, limfoamelor, bolii Wegener, pneumonitei prin hipersensibilizare, proteinozei alveolare, diverselor fibroze pulmonare idiopatice.

MANIFESTĂRILE RENALE

În sarcoidoză s-au observat următoarele modificări renale: granuloame, glomerulonefrită, afectare tubulointerstiţială, nefrocalcinoză şi nefrolitiază.

Morfopatologic. Sarcoidoza se manifestă ca o inflamaţie granulomatoasă cu afectarea diferitelor organe, inclusiv a rinichiului. În parenchimul renal se găsesc granuloame sarcoide care amintesc foliculii gigantoepitelioizi din tuberculoză (fig. 2.32). Mici focare granulomatoase se pot vindeca fără sechele sau cu formarea de cicatrice fibroase discrete, necaracteristice (fig. 2.33). Granulomul sarcoid este format din celule epitelioide şi celule gigante multinucleate de tip Langhans, cu lipsa necrozei de cazeificare şi cu un brîu limfocitar în jur. Incluziuni steroide sau corpii Schaumann pot fi prezenţi în citoplasma celulelor epitelioide sau gigante. Granuloamele sarcoide pot conflua ducînd la infiltrări granulomatoase extinse în ţesutul interstiţial cu afectarea funcţiilor renale. Un aspect caracteristic la bolnavii cu sarcoidoză îl constituie precipitatele de calciu în epiteliul tubilor colectori, în interstiţiu şi formarea de calculi endotubulari cu efecte obstructive (nefrocalcinoză). Glomerulii prezintă diferite grade de hialinizare şi fibroze pericapsulare. În unele cazuri apar aspecte de pielonefrită sau pseudopielonefrită acută supraadăugată.

• *Granuloamele sarcoidotice* renale au o frecvenţă determinată histologic de 14—20% (Mignon şi colab., 1984). De regulă, granuloamele renale sînt asimptomatice sau produc proteinurie şi leucociturie moderată. Într-un număr redus de cazuri, rinichii sînt palpabili, cu aspect tumoral. Granuloamele corticale masive distrug parenchimul renal şi provoacă insuficienţă renală cronică, a treia cauză de deces în sarcoidoză (Waldeck şi colab., 1978). Diagnosticul granulomului sarcoidotic renal este histologic. Granuloamele cu dimensiuni de peste 3 cm pot fi depistate prin scintigramă renală cu Ga^{67} (Glassock, 1983).

• *Glomerulonefrita* survine rar, mai frecvent în formele acute de sarcoidoză cu complexe imune circulante (Danielle şi colab., 1978). Tipurile histologice de glomerulonefrită sînt proliferativ focal sau difuz şi membranos (Sica, 1980; Glassock, 1983). Ocazional, s-au semnalat semilune epiteliale glomeruloase (Tischer şi McCoy 1979). Prin microscopie electronică, s-au evidenţiat, la nivelul mezangiului şi peretelui capilar glomerular, depozite electronodense (Danielle şi colab., 1978). În aceleaşi regiuni, s-au găsit prin imunofluorescenţă depozite granulare formate din IgG, IgM şi C_3 (Sica, 1980). Proteinuria, sub 1 g/zi, este cea mai frecventă modificare urinară. Sedimentul urinar conţine hematii, leucocite, cilindrii hialini şi granuloşi în număr redus. În unele cazuri, s-a semnalat sindrom nefrotic (Tischer şi McCoy, 1979). Hipertensiunea arterială şi insuficienţa renală acută sînt rare.

• *Afectarea tubulointerstiţială* este mai frecventă în formele de sarcoidoză cu hipergamaglobulinemie sau hipercalcemie importantă (Glassock, 1983). Încărcarea celulelor tubulare cu paraproteine şi hipercalciuria determină leziuni tubulointerstiţiale, cu insuficienţă tubulară şi acidoză de tip distal. Diminuarea capacităţii de reabsorbţie tubulară provoacă

poliurie, pierderea bicarbonatului, cu incapacitate de acidifiere a urinii și acidoză sistemică, scăderea excreției de citrat. Nivelul redus de citrat urinar favorizează precipitarea și cristalizarea oxalatului și fosfatului urinar (Wedeen și Batuman, 1983).

• *Nefrocalcinoza și nefrolitiaza* sînt cele mai frecvente forme de afectare renală în sarcoidoză. 15—50% dintre bolnavii cu sarcoidoză au hipercalcemie provocată de creșterea ratei de sinteză a metabolitului activ 1,25-dihidroxi-D2 și a absorbției intestinale de calciu (Crofton și Douglas, 1981; Weg, 1982; Rosen și Freundlich, 1985). În patogeneza hipercalcemiei, demineralizarea osoasă joacă un rol minor (Crofton și Douglas, 1981). Nu s-a constatat disfuncție paratiroidiană în sarcoidoză (Weg, 1982). Creșterea concentrației sărurilor de calciu și a pH-ului urinar și reducerea citratului urinar favorizează cristalizarea și apariția litiazei renale.

Hipercalcemia provoacă retenție azotată prin scăderea fluxului plasmatic renal și reducerea coeficientului de filtrare glomerular. Vărsăturile induse de hipercalcemie și poliuria secundară hipercalciuriei deshidratează bolnavul și scad volumul plasmatic. Totodată hipercalcemia determină constricția proteinelor mezangiale cu reducerea suprafeței de filtrare glomerulară (Glassock, 1983).

Prognosticul nefropatiei sarcoidotice este determinat de forma și gradul leziunilor renale. Granuloamele mici lasă cicatrice asimptomatice. Granuloamele mari, întinse, și formele severe de nefropatie obstructivă prin litiază produc insuficiență renală. Insuficiența renală reprezintă a treia cauză de deces în sarcoidoză (Reich și Johnson, 1985).

Tratament. Afectarea renală interstițială și glomerulară constituie indicație de corticoterapie. Doza de atac este de 40—60 mg prednison/kg-corp/zi timp de 3 săptămîni, după care doza este redusă cu 10% săptămînal. Doza de întreținere este de 7,5—10 mg/zi timp de 6—12 luni. Hidroxiclorochina și Indometacina sînt lipsite de eficiență terapeutică.

Bibliografie

COBURN J. W., HOBBS C., JOHNSON G. S., *Granulomatous sarcoid nephritis*, Amer. J. Med. 1967, *42*, 273.

CROFTON J., DOUGLAS A., *Sarcoidosis*, în : *Respiratory Diseases*, Blackwell, Oxford, 1981.

CRYSTAL R. G., ROBERTS W. C., HUNNINGHAKE G. W. et al., *Pulmonary sarcoidosis, a disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes*, Ann. Int. Med., 1981, *94*, 73.

DANIELLE R. P., MC MILLAN L. J., DAUBER J. H., ROSSMAN M. D., *Immune complexes in sarcoidosis : a correlation with activity and duration of disease*, Chest, 1978, *74*, 261.

DANIELLE R. P., DAUBER J. H., ROSSMAN M. D., *Immunologic abnormalities in sarcoidosis*, Ann. Int. Med., 1980, *92*, 406.

FAYOLE M. P., *Sarcoïdose pulmonaire : critère d'activité et d'évolution du risque d'évolution fibrosante*, Méd. Hyg., 1984, *42*, 3018.

GLASSOCK R. J., *Sarcoidosis*, în : *Textbook of Nephrology* (sub red. S. G. Massry, R. J. Glassock), Williams and Wilkins, Baltimore, 1983.

GROMAN G. S., CASTELE R. J., D'ALTOSE M., *Lymphocyte subpopulation in sarcoid pleural effusion*, Ann. Int. Med., 1984, *100*, 75.

Scanned with OKEN Scanner

GUPTA R. C., KUEPPERS F., DE REMEE R. A., HUSTON K. A., MC DUFFIE F. C., *Pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis in relation to circulating immune complexes: a quantification of immune complexes by two radioassays*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1977, *116*, 261.
HUNNINGHAKE G. W., GADEK J. E., KAWANAMI O. et al., *Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease. Evaluation by bronchoalveolar lavage*, Amer. J. Pathol., 1979, *97*, 149.
HUNNINGHAKE G. W., CRYSTAL R. G., *Mechanisms of hypergammaglobulinemia in pulmonary sarcoidosis: site of increased antibody production and role of T-lymphocytes*, J. Clin. Invest., 1981, *67*, 86 (a).
HUNNINGHAKE G. W., CRYSTAL G. R., *Pulmonary sarcoidosis. A disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity of sites of disease activity*, New Engl. J. Med., 1981, *305*, 429 (b).
HUNNINGHAKE G. W., GADEK J. E., YOUNG R. C. jr., KAWANAMI O. et al., *Maintenance of granuloma formation in pulmonary sarcoidosis by T-lymphocytes within the lung*, New Engl. J. Med., 1980, *302*, 594.
KUNG P. K., GOLDSTEIN G., REINHERZ E. L., SCHLOSSMAN S. F., *Monoclonal antibodies defining distinctive human T-cell surface antigens*, Science, 1979, *347*, 9.
MIGNON F., MÉRY J. PH., MOUGENOT B., *Granulomatous interstitial nephritis*, in: *Advances in Nephrology* (sub. red. J. F. Bach), vol. 13, Year Book, Chicago, 1984, p. 219.
MITCHELL D., REES R., *A transmissible agent from sarcoid tissue*, Lancet, 1969, *2*, 81.
MITCHELL D., SCADDING J., HEARD B., *Sarcoidosis: histopathological definition and clinical diagnosis*, J. Clin. Pathol., 1977, *30*, 395.
OGILVIE R. I., KAYE M., MORE S., *Granulomatous sarcoid disease of the kidney*, Ann. Int. Med., 1964, *61*, 711.
PERRIN-FAYOLLE M., *Sarcoïdose pulmonaire: critères d'activité et évaluation du risque d'évolution fibrosante*, Méd. Hyg., 1984, *42*, 3018.
REINHERZ E. L., SCHLOSSMAN S. F. *Regulation of the immune response-inducer and suppressor T-lymphocyte subsets in human beings*, New Engl. J. Med., 1980, *303*, 370.
REICH J. M., JOHNSON R. E., *Course and prognosis of sarcoidosis in a nonreferral setting. Analysis of 86 patients observed for 10 years*, Amer. J. Med., 1985, *78*, 61.
ROSEN M. S., FREUNDLICH B., *1,25-Dihydroxyvitamin D_3 and granulomatous lesions*, New Engl. J. Med., 1985, *312*, 1261.
SICA D. A., *Sarcoidosis*, în: *Nephrology* (sub red. J. H. Stein), Grune and Stratton, New York, 1980.
SILVERMAN K. J., HUTCHINS G. M., BULKLEY B. H., *Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis*, Circulation, 1978, *58*, 1204.
TISCHER C., Mc COY R. C., *The kidney in sarcoidosis*, în: *Nephrology* (sub red. J. Hamburger J. Crosmer, J. P. Grünfeld), J. Wiley, New York, 1979.
WALDECK S., AGIUS-FERRANTE A. M., LAWLER W., *Renal failure due to glomerulonephritis in sarcoidosis*, Brit. Med. J., 1978, *1*, 1110.
WEDEEN R. P., BATUMAN V., *Tubulointerstitial nephritis induced by heavy metals and metabolic disturbances*, în: *Contemporary Issues in Nephrology* (sub red. R. S. Cotran et al.), Churchill-Livingstone, New York, 1983.
WEG J. G., *Sarcoidosis*, în: *Pulmonary Medicine* (sub red. C. A. Gunnter, M. H. Welch), Lippincott, Philadelphia, 1982.

Capitolul 3

RINICHIUL

în bolile predominant vasculare

A. RINICHIUL ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

În cursul hipertensiunii arteriale, indiferent de natura acesteia, se dezvoltă progresiv leziuni arteriale în tot organismul, în special ale arterelor mici şi arteriolelor. În raport cu alte organe, aceste leziuni apar mai frecvent şi sînt mai importante la nivelul rinichiului, datorită bogatei sale vascularizaţii.

Este binecunoscut faptul că hipertensiunea arterială (HTA) este o boală extrem de răspîndită, incidenţa generală fiind apreciată la 15–30% din populaţia adultă. Această incidenţă variază în limite largi, în raport cu zonele geografice luate în considerare (Kaplan, 1973; Alfrey, 1981; Dunn, 1982). În majoritatea cazurilor (80%), HTA este considerată *primară* (*esenţială*), deoarece la aceşti pacienţi nu se găseşte nici o condiţie etiologică capabilă să genereze boala hipertensivă.

În cazuri mai rare, apariţia HTA poate fi pusă în legătură cu diverse entităţi patologice. Aceste forme de HTA sînt considerate drept *secundare*. Etiologia HTA secundare este variată, în ordinea frecvenţei fiind determinată de afecţiuni renale, endocrine, cardiovasculare şi neurologice. HTA de cauză renală poate să fie de natură diversă (tabelul 3.1).

Afectarea circulaţiei renale duce la deficienţa fluxului sanguin renal, care are drept consecinţă finală atrofia ischemică a parenchimului renal, cu scleroză interstiţială şi glomerulară. Se dezvoltă astfel nefroscleroza arteriolară sau nefroangioscleroza, care se asociază cu modificări funcţionale renale, putînd duce la insuficienţă renală.

În practică, se deosebesc două forme principale de nefroangioscleroză: benignă şi malignă. Factorul major care determină tipul nefroangiosclerozei este severitatea stării hipertensive, indiferent de natura acesteia. Nefroangioscleroza poate surveni astfel atît la bolnavii cu HTA esenţială, cît şi la cei cu HTA secundară, de etiologie diversă.

Tabloul clinicobiologic, alterările morfopatologice şi tulburările funcţionale sînt foarte diferite în cele două forme de nefroangioscleroză.

a) Nefroangioscleroza benignă

Este nefropatia vasculară cea mai frecvent întîlnită în practică, fiind consecinţa HTA esenţiale. Apare de obicei înaintea vîrstei de 40 ani.

Tabloul clinic este cel obişnuit al hipertensiunii arteriale esenţiale, cu valori tensionale moderat crescute, HTA fiind la început labilă, apoi persistentă. O perioadă îndelungată (15–20 ani; Papper şi Vaamonde,

Scanned with OKEN Scanner

1971), HTA nu se însoţeşte decît de manifestări clinice reduse, mai ales de natură neuropsihică (cefalee, nervozitate, insomnie, astenie, algii diverse), asociate uneori cu simptome circulatorii (palpitaţii, jenă precordială, lipotimii etc.).

Incidenţa HTA variază şi în raport cu sexul şi vîrsta. În raport cu sexul, din totalitatea populaţiei hipertensive, femeile reprezintă majoritatea. Repartiţia pe sexe este însă diferită în raport cu vîrsta. Sub 45 de ani, HTA este mai frecventă la bărbaţi decît la femei, în timp ce peste 55 ani incidenţa devine mai mare la femei. Prevalenţa generală a HTA creşte odată cu înaintarea în vîrstă. Astfel, în timp ce la copii şi adolescenţi incidenţa HTA variază între 0,6 şi 11% (Kimura şi Ota, 1965; Heyden şi colab., 1969), la adulţi ea creşte de la 8,8 (Canada) pînă la 35% (Franţa) (cit. de Turcu şi colab., 1978).

Tabelul 3.1

Cauzele renale ale hipertensiunii arteriale

A. *nefropatii parenchimatoase*
- *nefropatii bilaterale*
  - — nefropatii glomerulare acute şi cronice (primitive sau secundare)
  - — nefropatii interstiţiale cronice (bacteriene, toxice, de iradiere)
  - — nefropatii vasculare
  - — rinichiul polichistic
  - — tuberculoza renală
- *nefropatii unilaterale*
  - — rinichiul mic unilateral (congenital sau pielonefritic)
  - — tumori maligne (epiteliom, hipernefrom, tumoră Wilms)
  - — chistul renal
  - — anomalii congenitale (rinichiul în potcoavă, agenezie, hipoplazie, aplazie, ectopie, rinichul dublu)

B. *Afecţiuni renovasculare* (de origine extrarenală sau intrarenală)

C. *Uropatii*
- nefropatia obstructivă
- fibroza retroperitoneală
- malformaţii congenitale şi perinefrite

D. *Afecţiuni renoprive* (binefrectomie)

Cu excepţia creşterii tensiunii arteriale la valori medii de 200/100 mm Hg, la examenul fizic nu se constată decît modificări ale fundului de ochi şi ale cordului. Fundul de ochi arată modificări de gradul I şi II, mai rar III: turtirea venelor la încrucişarea cu arterele, strîmtarea calibrului şi spasme ale arteriolelor şi, mai rar, hemoragii „în flacără", fără edem papilar şi exsudate floconoase. La examenul inimii se constată zgomotul II aortic accentuat, uneori un galop diastolic şi semne clinice şi electrocardiografice de mărire a inimii, cu hipertrofia ventriculului stîng. În fazele mai înaintate de evoluţie, pe lîngă aceste simptome şi semne, apar complicaţii vasculare, mai mult sau mai puţin semnificative clinic, care afectează creierul, cordul sau rinichiul.

MANIFESTĂRILE RENALE

Semnele de afectare renală lipsesc sau apar doar într-un stadiu avansat.

Morfopatologie. Nefroangioscleroza benignă se caracterizează prin hialinoza subintimală a arteriolelor eferente și a arterelor de calibru mic, precum și prin depozite de material hialin și în jurul hilului glomerular. Alte modificări constau în hipertrofia mediei și hiperplazia fibrelor elastice.

Macroscopic, rinichii variază ca volum în raport cu intensitatea și durata afecțiunii. În stadiile incipiente, rinichii pot fi ușor măriți de volum, datorită unui grad important de hiperemie. În stadiile mai avansate sînt micșorați, de culoare roșie-purpurie, cu suprafața fin granulară, realizînd așa-numitul „rinichi mic roșu" fin granular, în contrast cu „rinichiul mic alb" granular din glomerulonefrita cronică. Capsula este îngroșată, aderentă, iar decapsularea se face cu greutate rupînd din parenchim. Consistența rinichiului este crescută, iar pe suprafața de secțiune corticala apare subțiată. Limita între corticală și medulară este puțin evidentă.

Histologic, media arterelor mici și a arteriolelor apare hipertrofiată cu hiperplazia celulelor musculare netede și o îngroșare și dedublare a membranei bazale, formînd o rețea perimiocitară. În arteriolele fără membrană elastică internă este greu de a delimita intima de medie. Arteriolele aferente sînt sediul unei hialinoze cu acumularea de material hialin PAS-pozitiv, cu aspect omogen, eozinofil, în grosimea intimei (fig. 3.1). În hialinoza severă, pe secțiuni transversale, arteriolele aferente apar îngroșate printr-un inel hialin în intimă cu atrofia mediei.

Hiperplazia fibrelor elastice interne (fibroelastoză cu dedublarea laminei elastice interne) se poate observa în arterele mici. Leziunile de arteriolohialinoză se pot extinde pînă la nivelul capilarelor glomerulare. Arteriolele eferente prezintă, uneori, modificări similare cu cele din arteriolele aferente (fig. 3.2). Îngroșarea angiosclerotică a arteriolelor aferente produce diferite grade de ischemie cronică glomerulară.

Modificările glomerulare variază foarte mult, în raport cu severitatea leziunilor vasculare și cu gradul ischemiei cronice. Un mare număr de glomeruli sînt de aspect normal, iar alții prezintă diferite grade de ischemie. În stadiile de început, pereții capilarelor glomerulare apar îngroșați, cu discretă lărgire a spațiului mezangial. Capsula Bowman este mai mult sau mai puțin îngroșată. Mai tîrziu, depopularea celulară la nivelul ghemului capilar glomerular devine extremă, cu formarea unei mase compacte eozinofile, care se colorează PAS-pozitiv și în brun cu impregnare argentică (fig. 3.3). În glomerulii nehialinizați, capilarele glomerulare sînt îngroșate, cu plicaturarea membranelor bazale. Pe fața internă a capsulei Bowman, se formează o manta de material hialin, care prezintă caracterele tinctoriale ale colagenului și care umple treptat spațiul de filtrare, încorsetînd ghemul capilar glomerular (fig. 3.4). Aceste modificări au loc pe fața internă a capsulei și nu periglomerular, încît eticheta de „fibroză periglomerulară", sub care se descrie această modificare, este eronată.

Tubii corespunzători glomerulilor hialinizați prezintă diferite grade de atrofie, pînă la completa lor dispariție. Membranele bazale tubulare apar îngroșate (fig. 3.5.) Alți tubi sînt dilatați, cu frecvenți cilindri hialini,

conferind un aspect pseudotiroidian, asemănător celui din pielonefrita cronică (fig. 3.6).

În interstițiu se remarcă fibroză difuză sau multifocală mai accentuată în vecinătatea glomerulilor afuncționali și a tubilor atrofiați. Infiltratul limfocitar și plasmocitar este depus în jurul glomerulilor și în vecinătatea focarelor de fibroză interstițială.

În imunofluorescență, la nivelul pereților arteriolelor se pot întîlni ocazional IgG, IgM și C_3. Mici depozite de IgA și C_3 pot fi detectate în mezangiul glomerular.

La microscopul electronic miocitele mediei arteriale apar delimitate de membrane bazale interanastomotice, care se continuă cu membrana bazală subendotelială. Membranele bazale apar mult îngroșate în arterioscleroză, fiind constituite dintr-un material granular cu o densitate electronică variabilă. Fibromiocitele intimei și mediei sînt adesea degenerate cu expansiuni citoplasmatice, care includ vacuole și numeroși lizozomi. Acumulări marcate de material granular electronodens apar, în cazurile severe, în grosimea intimei și ar corespunde, în microscopia optică, infiltrării hialine a intimei.

La nivelul glomerulilor, membranele bazale capilare apar îngroșate, cu lărgirea mezangiului. În poziție subendotelială poate fi prezent un material electronotranslucid. Capsula Bowman este îngroșată, cu vestigii de semilune fibrozate în spațiul subcapsular. În unii glomeruli, spațiul de filtrare este complet blocat cu țesut fibrocolagen, cu extindere și în grosimea ghemului capilar glomerular.

Tablou biologic-funcțional. Examenul urinii este deseori negativ. Apar uneori, în proporție redusă, hematii, leucocite, cilindri hialini sau granuloși. Proteinuria este absentă sau redusă (în urme), fiind foarte rareori de 2—3 g/24 ore. Metodele sensibile de radioimunizare permit însă să se evidențieze o excreție urinară crescută de albumină, dar în cantitate prea mică pentru a fi dozată prin metodele uzuale (Parving și colab., 1974). Cu totul excepțional proteinuria poate depăși 3 g/24 ore, dezvoltîndu-se un sindrom nefrotic care s-a raportat în asociere cu feocromocitomul (Rizzuto și colab., 1965). De obicei, proteinuria se reduce sau dispare, dacă HTA este tratată corespunzător. În general, intensitatea proteinuriei este corelată cu gradul de creștere al tensiunii arteriale, fiind mai marcată la bolnavii cu HTA severă.

În ceea ce privește funcția renală, alterarea cea mai precoce este scăderea ^{Tm}PAH, asociată cu o reducere a fluxului plasmatic renal (FPR), evidențiată de scăderea ^{C}PAH. Diminuarea ^{Tm}PAH este consecința ischemiei tubilor renali. Filtrația glomerulară (FG) se menține de obicei normală, încît fracția de filtrație (FF) este crescută. Aceste particularități funcționale se explică prin creșterea rezistenței arteriolare aferente, care menține FG aproape normală, în timp ce FPR este redus.

Pot fi puse în evidență, în plus, și anumite tulburări reduse în excreția și reglarea sodiului și apei. Bilanțul sodic se menține echilibrat, eliminarea fiind egală cu aportul. În comparație cu indivizii normotensivi, la pacienții hipertensivi se constată un răspuns natriuretic exagerat după o încărcare lichidiană, indiferent dacă aceasta are loc pe cale orală sau i.v. și indiferent de felul lichidului administrat și concentrația acestuia.

Acest răspuns natriuretic exagerat nu depinde de încărcarea prealabilă cu sodiu a bolnavului, deoarece răspunsul natriuretic se menține la hipertensivi, chiar dacă aportul de sodiu variază în limite largi (între 10 și 300 mEq/24 ore).

Alți parametri funcționali (capacitatea de diluție și concentrație, mecanismele de acidifiere) se mențin normali. Răspunsul la angiotensină administrată i.v. este însă modificat față de normal. Astfel, nu se constată scăderea FG (cu aproximativ 25%) și a eliminării urinare a sodiului (cu aproximativ 60%), care se observă în mod normal după o doză mică de angiotensină care nu crește tensiunea arterială (0,2 µg/min).

Explorările cu izotopi evidențiază, în majoritatea cazurilor, o reducere a fluxului sanguin renal, produsă în mare parte prin scăderea fluxului sanguin cortical, scădere care poate fi corelată cu modificările arterelor intrarenale evidențiate la arteriografie (Grünfeld și colab., 1972).

Examene complementare. Examenul radiologic arată în fazele avansate o micșorare a volumului rinichilor, avînd un contur extern regulat. Arteriografia renală selectivă evidențiază diverse grade de afectare vasculară: diminuarea calibrului arterelor intrarenale, sinuozități, defecte de umplere, iar uneori chiar dispariția aproape completă a vaselor corticale.

Patogeneză. Leziunile vasculare renale sînt considerate drept o consecință a creșterii tensiunii arteriale, așa cum au arătat și studiile clasice (Bell, Heptinstall, Hollenberg și Merrill, cit. de Alfrey, 1981). Cea mai precoce modificare ar fi spasmul anteriolar, asociat cu edemul intraparietal și urmat de hipertrofie musculară și degenerescență cu depuneri de elastină fragmentată și proteine coagulate (Sommers și Andersson, 1973). Modificările glomerulare sînt, în mare măsură, rezultatul ischemiei produse de afectarea vasculară. Leziunile tubulare preced alterările structurale ale glomerulilor, tubii fiind mai susceptibili la ischemie decît glomerulii.

Evoluție. Complicații. Prognostic. Nefroangioscleroza benignă are o evoluție foarte îndelungată, iar semnele de afectare renală survin tardiv, fără să fie deosebit de grave. Proteinuria apare la peste 1/3 din bolnavii cu HTA esențială, dar semne de deficit ale funcției renale se pot evidenția doar în 4,5—23% din cazuri. De obicei, apariția insuficienței renale este însă asociată cu o fază terminală accelerată sau malignă a HTA, putînd duce, în aceste circumstanțe, la insuficiență renală cronică terminală (Bohle și Ratschek, 1982).

Cu tot tratamentul modern al HTA esențiale, nefroangioscleroza reprezintă încă o cauză importantă a insuficienței renale care impune aplicarea dializei cronice sau transplantării renale (4,5% în S.U.A. și 5,5% în Australia și Noua Zeelandă; Kincaid-Smith, 1972; Bryan, 1974).

Mai frecvent decît insuficiența renală, survin însă complicații care afectează sistemul cardiovascular (hipertrofie cardiacă, insuficiență cardiacă, angină pectorală) evidențiate și în studiul de la Framingham (1972).

Prognosticul mai este influențat, în afară de programul terapeutic, de o serie de factori de risc: persistența HTA, decese precoce la alți membri din familie cu HTA, severitatea creșterii TA și nivelul reninei plasmatice (normal sau crescut).

Diagnosticul diferențial al nefroangiosclerozei benigne trebuie efectuat cu alte nefropatii hipertensive : nefropatii parenchimatoase bilaterale glomerulare sau interstițiale, polichistoza renală, nefropatii unilaterale (HTA renovasculară, pielonefrita cronică atrofică unilaterală, tuberculoza renală, nefropatii obstructive), precum și cu alte HTA secundare (din coarctația aortei, din diverse endocrinopatii ș.a.).

Tratamentul nefroangiosclerozei benigne este acela al HTA esențiale, urmărind normalizarea valorilor tensionale și prevenirea sau încetinirea dezvoltării leziunilor vasculare și complicațiilor cardiace, cerebrale și renale.

Aceste obiective se pot atinge în primul rînd printr-o serie de măsuri generale : corectarea greutății corporale excesive, restricția ingestiei de sare, interzicerea fumatului, interzicerea contraceptivelor orale, exerciții fizice și tratamentul dietetic al hiperlipidemiei.

În privința tratamentului medicamentos antihipertensiv, majoritatea specialiștilor recomandă o *terapie în trepte*, bazată pe următoarele principii :

— toți pacienții trebuie să primească o terapie diuretică ;

— dozele vor fi adaptate individual pentru a se obține cel mai bun răspuns terapeutic cu cît mai puține efecte secundare ;

— drogurile din fiecare treaptă vor fi adăugate celor din treptele precedente și nu vor fi utilizate izolat ;

— este recomandabil ca majoritatea drogurilor să fie administrate de două ori pe zi, iar rezerpina și guanetidina în doză zilnică unică (Dunn, 1982) ;

— agenții antihipertensivi cu mecanisme de acțiune diferite vor fi adăugați în mod treptat la fiecare 4—6 săptămîni, pînă la normalizarea tensiunii arteriale sau pînă la constatarea ineficienței sau apariției unor efecte secundare marcate.

În figura 3.7 este schematizat tratamentul în trepte al hipertensiunii arteriale.

Este foarte important să se decidă dacă începerea tratamentului se va face cu betablocante (planul A) sau diuretice (planul B). Se vor lua în considerare, la alegerea medicației inițiale, starea funcțională renală precum și vîrsta pacientului. Deficitul funcțional renal, indiferent de grad, implică o limitare a capacității rinichiului de a excreta sodiul. În astfel de cazuri, este indicată începerea tratamentului cu diuretice, care pot fi tiazidice sau diuretice de ansă, în caz de insuficiență renală avansată. În raport cu vîrsta, la pacienții tineri (sub 40—50 ani) cu HTA esențială, betablocantele sînt mai eficiente inițial, în timp ce la vîrste mai înaintate (peste 50—60 ani) trebuie folosite diureticele mai întîi.

Un alt criteriu, mai greu disponibil în practică, este determinarea activității reninei plasmatice : pacienții cu renină crescută (care în general sînt mai tineri) răspund mai bine la betablocante, pe cînd cei cu valori mai scăzute ale reninei, în general cei mai în vîrstă, răspund mai bine la diuretice.

În practică însă, răspunsul individual este foarte variabil (Weidmann, 1984).

Există încă controverse în ceea ce privește terapia în hipertensiunea ușoară (TA diastolică 90—100 mm Hg) și hipertensiunea severă (TA diastolică peste 115 mm Hg). În tratamentul HTA, se impune necesitatea observației pe o perioadă de 6—12 luni și a evaluării altor factori de risc (hipercolesterolemia, fumatul, istoric familial de boală cardiovasculară sau de complicații hipertensive și eventual sexul pacientului). Terapia antihipertensivă se impune în cazul în care în cursul perioadei de observație TA diastolică crește la 100 mm Hg sau mai mult (Ram, 1984). În HTA severă tratamentul medicamentos poate fi inițiat direct cu treapta a 2-a.

În tabelul 3.2 sînt prezentate dozele drogurilor antihipertensive de utilizare curentă (după Dunn, 1982; Weidmann, 1984; Winchester, 1984).

b) Nefroangioscleroza malignă

Această nefropatie vasculară apare drept consecință a afectării renale în orice HTA (esențială sau secundară), care devine „accelerată" și duce la sindromul HTA maligne. Particularitățile acestui sindrom sînt: prezența unei HTA cu valori excesiv de crescute, în special ale presiunii diastolice care depășește 130—140 mm Hg; gravitatea tabloului clinic și prezența neuroretinitei (alterații de gradul III și IV ale fundului de ochi, cu edem papilar bilateral; anomalii clinicobiologice legate de deteriorarea bruscă și progresivă a funcției renale; prognostic letal în mai puțin de doi ani, în lipsa unui tratament antihipertensiv, și leziuni histologice caracteristice.

Tablou clinic. Majoritatea bolnavilor care fac nefroangioscleroză malignă au un istoric de HTA benignă persistentă de natură diversă, care se agravează în mod brusc.

Durata acestei HTA este extrem de variabilă, între 1 și 30 ani. Frecvența apariției sindromului de HTA malignă este de 1% (Bechgaard și colab., 1956; Kincaid-Smith și colab., 1958, cit. de Alfrey 1981; Swartz și Morris, 1983), pînă la 6—8% (Perera, 1955; Goldring și Chasis, 1948, cit. de Papper și Vaamonde, 1971) din totalitatea hipertensivilor. Mai rareori nefroangioscleroza malignă survine și la bolnavi fără hipertensiune arterială în istoric.

Sindromul apare la orice vîrstă, dar mai ales după 40 ani, la bărbați. Cînd apare la tineri este vorba, în majoritatea cazurilor, de o formă secundară de HTA.

Manifestările clinice cuprind tulburări neurologice și cardiace, asociate cu semne de afectare renală și anumite semne generale. Anomaliile neurologice sînt reprezentate de cefalee rebelă, localizată mai ales occipital, pierderea progresivă a vederii; amețeli, confuzie, stupoare, convulsii generalizate sau crize focale de tip epileptic, fenomene de deficit cerebral tranzitoriu ș.a. Sînt, în plus, asociate: inapetență, greață și vărsături. Toate aceste simptome reprezintă consecința encefalopatiei hipertensive, considerate de majoritatea autorilor, drept urmarea unei vasoconstricții marcate, cu microtromboze multiple ale vaselor cerebrale mici (Finnerty, 1972). A fost sugerat recent și un alt mecanism, care atribuie rolul principal creșterii exagerate a tensiunii arteriale, ducînd la depășirea posibili-

Tabelul 3.2

Medicația antihipertensivă în trepte

Treapta / Drogul	Doza (min.—max.) (mg)	Frecvența administrării/zi
Treapta 1		
DIURETICE		
Clorotiazid	500—1000	2
Cyclothiazide	2—6	1
Hidroclorotiazid *	50—100	2
Benzitiazide	100—150	2
Bendroflumetazid	5—15	1
Triclormethiazid	4—8	1
Methyclothiazide	10—15	1
Polytiazid	2—6	1
Hidroflumethiazid	100—150	2
Chlorthalidone	50—100	1
Quinethazone	50—200	1
Metholazone	2,5—20	1
Furosemid	50—200	2
Spironolactonă *	50—200	1
Triamteren	100—200	2
BETABLOCANTE:		
Propranolol *	40—400	2
Nadalol	80—320	1
Metoprolol	50—400	2
Atenolol	50—200	1
Pindolol	10—30	2
Treapta a 2-a		
SIMPATICOLITICE		
Metildopa	500—2000	2
Clonidină*	0,2—1,6	2
Rezerpină*	0,1—0,5	1
ANTAGONIȘTI AI CALCIULUI		
Nifedipin	30—60	3
Verapamil	240—480	2
Diltiazem	90—180	2
Treapta a 3-a		
Hidralazină *	50—200	2
Prazosin	0,5—20	2
Treapta a 4-a		
Minoxidil	5—50	2
Guanetidină	10—100	1
Captopril	25—450	3

* Medicamente românești.

Scanned with OKEN Scanner

tăţilor de autoreglare a circulaţiei cerebrale şi la creşterea fluxului sanguin cerebral, urmată de transsudarea plasmei prin arteriolele supradestinse şi producerea edemului cerebral (Strandgaard şi colab., 1973).

Bolnavii cu nefroangioscleroză malignă prezintă şi o pierdere evidentă în greutate care survine la 3/4 din cazuri, fiind legată de pierderea de sare şi de gravitatea propriu-zisă a bolii. Există de asemenea sete marcată, care se explică fie prin starea de hipovolemie şi pierdere de sare, fie prin producţia exagerată de renină şi angiotensină.

Modificările cardiace constau în mărirea cordului, hipertrofia şi dilataţia ventriculului stîng şi apariţia insuficienţei cardiace. Aceasta duce la retenţie de sodiu şi la apariţia edemelor, înlocuind astfel hipovolemia iniţială. Deficitul cardiac contribuie şi la agravarea insuficienţei renale.

MANIFESTĂRILE RENALE

Morfopatologie. Leziunile vasculare în arterele mici şi arteriole din hipertensiunea malignă sînt privite ca modificări structurale secundare presiunii intravasculare crescute.

Macroscopic rinichii sînt micşoraţi de volum, cu îngroşarea capsulei. Decapsularea se face cu greutate, rupînd din corticală. Suprafaţa rinichiului este fin granulară, cu depresiuni cicatriciale. Aspectul este de obicei roşietic-palid cu puncte hemoragice de 1—2 mm diametru, mai mult sau mai puţin numeroase în grosimea corticalei. În cazurile în care hipertensiunea arterială malignă se dezvoltă pe fondul unei hipertensiuni arteriale secundare, rinichiul prezintă modificările nefropatiei preexistente.

Histologic, aspectul cel mai frapant îl constituie *leziunile arterelor mici şi arteriolelor*, marcate printr-o severă îngroşare a intimei cu o reducere a lumenului sau cu o obstrucţie completă.

La nivelul arteriolelor, cea mai importantă modificare este necroza fibrinoidă a peretelui (fig. 3.8). Aceasta apare ca un material granular, eozinofil, care dă reacţiile tinctoriale ale fibrinei. Necroza se continuă în ghemul capilar glomerular generînd microtromboze intraglomerulare. În grosimea peretelui arteriolar se pot găsi infiltrate cu polimorfonucleare, conferind aspectul de „arteriolită necrozantă''. Arterele mici interlobulare prezintă o îngroşare considerabilă a intimei prin fibrile de colagen dispuse în straturi concentrice, ca şi printr-o acumulare de material mucoid (hiperplazia mucoidă a intimei), care are reacţia pozitivă pentru mucopolizaharidele acide. Rare macrofage cu un conţinut lipidic se pot observa în grosimea intimei, aspect asemănător celui întîlnit în nefrita de iradiere.

Membrana elastică internă a arterelor mici poate fi îngroşată, dedublată sau hiperplaziată şi fragmentată în raport cu gradul de severitate al hipertensiunii arteriale.

Leziunile glomerulare. În nefroscleroza malignă este afectată aproximativ 20—30 % din populaţia glomerulară. Aspectul cel mai semnificativ îl constituie necroza fibrinoidă segmentară sau focală a ghemului capilar, cu microtromboze obstructive la nivelul capilarelor şi arteriolelor aferente. Unele capilare dilatate conţin hematii şi rare leucocite. În unele cazuri, modificările structurale glomerulare sînt discrete. Capilarele pot conţine un material granular care corespunde în microscopia electronică

unor depozite electronodense translucide cu topografie subendotelială. Ocazional se întîlnesc aspecte de hipercelularitate endocapilară. Proliferarea celulelor epiteliale este comună, cu formarea de semilune epiteliale. Se semnalează, în unele cazuri, hiperplazia aparatului juxtaglomerular. Inconstant, în celulele podocitare se găsesc incluziuni lipidice şi hialine.

În imunofluorescenţă, în pereţii arteriolelor şi la nivelul focarelor de necroză glomerulară se pot observa depozite de fibrinogen, gamaglobulină şi complement.

La microscopul electronic, celulele endoteliale ale arterelor mici şi ale arteriolelor apar tumefiate, cu obstrucţia lumenului. Intima este îngroşată, cu miofibrocite dispuse concentric. Miocitele prezintă diferite grade de degenerare, cu vacuole lipidice şi cu un conţinut variabil de miofilamente în citoplasmă. Materialul membranos formează o reţea în grosimea intimei, cu un aspect omogen, electronodens, incluzînd fragmente de fibrile şi structuri veziculare. Membrana elastică internă prezintă aspecte de dedublare, iar în formele severe de hipertensiune malignă se remarcă fenestrări ale acestei structuri. Depozite de fibrină cu periodicitatea şi densitatea electronică caracteristică se găsesc cîteodată în grosimea intimei. Media este de aspect normal sau cu modificări atrofice şi degenerative. Depozitele granulare electronodense, alături de materialul provenit din necroza celulară, par să determine aspectul de necroză fibrinoidă vizibilă în microscopia electronică. Capilarele glomerulare prezintă depozite omogene de material electron-translucid în poziţie subendotelială, incluzînd fibrină, resturi eritrocitare şi fragmente de fibre elastice.

În nefroangioscleroza malignă, pe lîngă modificările renale arteriolare şi glomerulare, apar importante *alterări tubulointerstiţiale*. Unii tubi sînt dilataţi, cu un epiteliu turtit, cu cilindri eozinofili în lumen, mai neregulaţi şi mai puţin deşi decît cei din pielonefrita cronică. Segmentele tubulare proximale rămîn relativ de aspect normal, cu picături hialine în citoplasma nefrocitelor. În alte zone tubii prezintă diferite grade de atrofie, mai pronunţată în rinichii din hipertensiunea cu o fază benignă mai lungă. Interstiţiul este sediul unei fibroze fine cu infiltrat inflamator cronic, care poate să fie interpretat pe materialul de puncţie-biopsie ca stigmatul unei infecţii cronice a rinichiului.

Tabloul biologic-funcţional arată aproape constant prezenţa unei proteinurii abundente, între 2 şi 12 g/24 ore. Se poate constata instalarea bruscă a unei proteinurii intense, în timp ce alteori se observă accentuarea marcată a unei proteinurii preexistente, de mică intensitate. Se constată frecvent hematurie microscopică, iar la 8–20 % din bolnavi chiar macroscopică. Se mai constată în plus leucociturie şi cilindri granuloşi sau eritrocitari. Hematuria macroscopică poate fi uneori o manifestare precoce a nefroangiosclerozei maligne.

În faza de debut, funcţia renală poate fi uşor alterată dar, ulterior, filtraţia glomerulară scade progresiv, ca urmare a evoluţiei rapide a leziunilor arteriolare şi glomerulare. Există, paralel, şi o reducere globală a fluxului sanguin renal, însoţită de o ischemie corticală extrem de marcată. Dacă HTA nu este controlată, se instalează, în mod caracteristic, o insuficienţă renală cu evoluţie progresivă.

Examene complementare. Arteriografia renală evidenţiază alterarea importantă a vascularizaţiei interne. Arterele segmentare şi interlobulare prezintă o marcată neregularitate a pereţilor, iar arterele arcuate deseori nici nu pot fi vizibile. Nefrograma corticală este palidă, eterogenă şi deseori abia vizibilă.

Dintre datele biologice trebuie menţionate : creşterea VSH-ului şi a concentraţiei IgG serice, ca şi importante anomalii hematologice, prezente în majoritatea cazurilor. Se constată astfel tulburări de coagulare şi fibrinoliză care traduc un sindrom de coagulare intravasculară diseminată (trombopenie, prezenţa PDF *, creşterea factorului VIII, scăderea fibrinogenului, creşterea sensibilităţii la urokinază şi diminuarea timpului de liză a euglobulinelor) care se poate asocia uneori cu o anemie hemolitică microangiopatică (Linton şi colab., 1969; Swartz şi Moore, 1983).

La majoritatea pacienţilor cu sindrom de HTA malignă se constată o creştere a presiunii LCR precum şi a concentraţiei de proteine în LRC (Kincaid-Smith, 1972).

În numeroase cazuri pot apărea semne de stimulare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ca urmare a bilanţului sodic negativ sau a leziunilor arteriolare de la nivelul aparatului juxtaglomerular. Se constată astfel creşterea concentraţiei de angiotensinogen, renină şi angiotensină II, precum şi un hiperaldosteronism secundar care poate antrena o alcaloză hipokaliemică.

Biopsia renală poate fi efectuată numai după controlarea HTA, în cazurile unde se suspectează o nefropatie glomerulară sau interstiţială sau în cazuri de insuficienţă renală acută care pot avea un tablou similar cu acela al nefroangiosclerozei maligne.

Patogeneză. Numeroase date sprijină concepţia după care leziunile caracteristice de necroză fibrinoidă arteriolară sînt consecinţa creşterii excesive a presiunii sanguine, survenind cînd tensiunea diastolică ajunge şi depăşeşte 150 mmHg. Efectul HTA severe ar putea fi potenţat de creşterea concentraţiei de renină şi angiotensină. Alt mecanism posibil ar fi asocierea creşterii presiunii sanguine cu o permeabilizare mărită a pereţilor arteriolari, ducînd la acumularea intraparietală de fibrină, necroză fibrinoidă şi anemie hemolitică microangiopatică, cu coagulare intravasculară diseminată.

Evoluţie şi prognostic. Dacă nu se aplică o terapie corespunzătoare, evoluţia şi prognosticul sînt extrem de defavorabile, bolnavii decedînd în mai puţin de doi ani, prin insuficienţă renală terminală, accidente cerebrale şi/sau cardiace, iar la 5 ani supravieţuirea este de 50 % (Swartz şi Moore, 1983). Tratamentul antihipertensiv actual a influenţat însă favorabil această evoluţie.

Scăderea valorilor tensionale face posibil ca leziunile vasculare de necroză fibrinoidă să evolueze chiar spre vindecare. Anomaliile fundului de ochi (edemul papilar, hemoragiile şi exsudatele), ca şi insuficienţa cardiacă, pot regresa total sub tratamentul antihipertensiv. În ceea ce priveşte deteriorarea funcţiei renale, aceasta poate fi uneori oprită în evoluţia ei

* *PDF*, produşi de degradare ai fibrinogenului

dacă nu există ca substrat o nefropatie parenchimatoasă secundară unei alte cauze. Chiar la bolnavii cu HTA malignă care au o funcţie renală sever compromisă, este posibilă uneori o ameliorare a funcţiei renale sau chiar a leziunilor vasculare prin aplicarea unui tratament antihipertensiv şi de lungă durată (Mroczek şi colab., 1969; Pickering, 1971).

Complicaţiile cele mai frecvente sînt, în ordine: insuficienţa renală progresivă cu uremie terminală; accidentele vasculare cerebrale; angină pectorală şi infarct miocardic; anemia hemolitică microangiopatică.

Diagnosticul diferenţial trebuie să stabilească dacă nefroangioscleroza malignă este primitivă (HTA esenţială) sau secundară, precizîndu-se natura bolii fundamentale (stenoza arterei renale, nefropatii glomerulare primitive ori secundare, pielonefrita cronică sau altă nefropatie interstiţială cronică, HTA corticosuprarenală, feocromocitom etc.).

Tratamentul *preventiv* al nefroangiosclerozei maligne este posibil prin aplicarea unei terapii corecte şi susţinute a oricărei HTA. În acest fel poate fi împiedicată, într-o oarecare măsură, apariţia HTA maligne. Aplicarea tratamentului modern al HTA maligne a dus la scăderea mortalităţii precoce, care este în prezent de 10—20 % din cazuri. Restul bolnavilor supravieţuiesc o perioadă mai mult sau mai puţin prelungită. Într-un procent de 30 % din cazuri, supravieţuirea poate fi chiar de peste 10 ani de la stabilirea diagnosticului de HTA malignă. La aceşti bolnavi, se observă regresiunea modificărilor fundului de ochi şi a leziunilor histologice vasculare precum şi ameliorarea insuficienţei renale.

Aplicarea tratamentului *curativ* al HTA maligne intră în cadrul terapiei de urgenţă, avînd drept obiectiv principal scăderea rapidă a valorilor tensionale, în cîteva minute sau ore la valori diastolice de 90—95 şi sistolice de 140—160 mm Hg, în funcţie de gravitatea tabloului clinic.

În practică, înainte de aplicarea terapiei se va efectua un examen clinic rapid pentru a evalua gradul răsunetului HTA asupra ochilor, sistemului nervos şi cordului. Se va cerceta dacă există semne de proces ateromatos carotidian, feocromocitom sau anevrism disecant al aortei, stări care ar necesita o terapie particulară. Se va efectua o electrocardiogramă pentru a se căuta un eventual infarct miocardic şi a se aprecia importanţa hipertrofiei ventriculului stîng şi tulburărilor de repolarizare. Se va recolta o probă de sînge pentru a aprecia starea echilibrului electrolitic şi gravitatea insuficienţei renale. Se va efectua un examen al urinii pentru a se determina proteinuria şi hematuria, iar ulterior ureea şi electroliţii urinari.

Începerea tratamentului va fi făcută în cîteva minute, la bolnavii care prezintă semne clinice de mare urgenţă (cefalee intensă, stare de obnubilaţie, convulsii, semne de edem cerebromeningeal sau edem pulmonar acut).

Dacă semnele clinice sînt severe, dar lipsesc indicaţiile de urgenţă menţionate mai sus, tratamentul poate fi amînat 30—60 minute pentru a permite efectuarea unui bilanţ clinicobiologic mai complet, dar fără a mai aştepta rezultatele investigaţiilor.

Dacă lipsesc şi semnele clinice severe, dar există o presiune diastolică între 130 şi 150 mm Hg, tratamentul poate fi amînat pentru cîteva ore,

analizîndu-se între timp bilanțul sodiului. Dacă se constată un bilanț sodic negativ se va aplica, în primul rînd, medicația antihipertensivă de urgență, fără diuretice, și un regim conținînd între 20 și 80 mEq Na/zi, în funcție de gradul depleției de sodiu. Numai ulterior se va echilibra bilanțul sodat prin diuretice. Diagnosticul unui bilanț sodic negativ se bazează pe datele anamnestice (sete, slăbire, poliurie și polakiurie, tratament recent cu diuretice), pe datele clinice (lipsa semnelor de insuficiență cardiacă, prezența pliului cutanat și hipotoniei globilor oculari) și pe unele date biologice (creșterea protidemiei ; creșterea hematocritului și hiponatremia, care sînt însă mai puțin sigure ; creșterea Na urinar, în timp ce se constată o hiponatremie).

În cazul unui bilanț sodic pozitiv, se constată date opuse celor menționate mai înainte și în special semne de insuficiență cardiacă și edeme, chiar discrete (în regiunea maleolară și paravertebrală). În caz de bilanț sodic pozitiv se vor administra diuretice de la început (furosemid i.v., la care se poate asocia spironolactonă), odată cu antihipertensivele de urgență.

Principalele antihipertensive recomandate sînt *Nitroprusiatul de sodiu* și *Diazoxidul*. Nitroprusiatul de sodiu este un vasodilatator cu acțiune directă arteriolară și venoasă și se administrează i.v. cu precauții deosebite. Se vor introduce 50—100 mg în 500 ml glucoză 5 % și se va administra picătură cu picătură, începînd cu un ritm de 1 μg/kg/min. Soluțiile perfuzabile se vor feri de lumină. Efectul survine rapid, într-un minut și durează 2—5 minute. Diazoxidul se administrează i.v. rapid (în 10 secunde, în bolus) în doze de 150—300 mg, eventual cu repetarea injectării la 15—30 minute și la 3—15 ore. Concomitent se va administra Furosemid. În plus, pot fi utilizate parenteral și clonidina, alfametildopa, hidralazina, prazosinul, thimethafanul, fentolamina (în feocrocitom), iar în absența insuficienței cardiace și betablocantele. Clonidina se administrează i.v. în doze de 0,15 mg. După 30′ se pot repeta încă 0,3 mg i.v. Alternativ sau în plus se va da la nevoie Dihidralazină (Nepresol) lent i.v. 6,25 mg. În caz de tahicardie se va asocia un betablocant.

Prezența insuficienței renale nu modifică esențial posologia. Bolnavul trebuie însă supravegheat permanent, tensiunea arterială măsurată de șase-opt ori pe zi în clino- și ortostatism, iar greutatea corporală determinată de două ori pe zi. Aportul hidric va fi stabilit în raport cu diureza, natremia și greutatea corporală.

După terapia de urgență a crizei hipertensive, se va recomanda un tratament antihipertensiv ambulatoriu, de lungă durată, bolnavul fiind instruit asupra necesității de a lua zilnic toate medicamentele prescrise, fără a reduce posologia și fără a întrerupe izolat vreunul din droguri. În plus va trebui să respecte permanent un regim moderat sărat (4 — 6 g NaCl/zi).

Tratamentul antihipertensiv energic trebuie aplicat chiar la bolnavii cu insuficiență renală, putînd duce la ameliorare rapidă a funcției renale la 10 % din cazuri. Deteriorarea progresivă a funcției renale se observă la aproximativ 30 % din pacienți, iar în rest funcția renală se deteriorează tranzitoriu după terapia de urgență, pentru a se ameliora ulterior într-un interval de aproximativ două săptămîni (Cordingly și colab., 1980 ; Lawton, 1982).

Dacă evoluţia se face totuşi spre insuficienţa renală terminală, din cauza eventualei nefropatii care stă la baza HTA, se va decide trecerea la un regim de hemodializă cronică sau la transplantarea renală.

Bibliografie

ALFREY A. C., *The renal response to vascular injury*, în : *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds.), 2nd ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1981, p. 1668.

BOHLE A., RATSCHEK M., *The compensated and the decompensated form of benign nephrosclerosis*, Path. Res. Prat., 1982, *174*, 357.

BRUN C., OLSEN S., *Atlas of renal biopsy*, Munksgaard — W. B. Saunders, Copenhagen-Philadelphia, 1981, p. 112.

BRYAN F. A., *The National Dialysis Registry*, 6th Annual Progress Report, 1974, 30.

CORDINGLY F. T., JONES N. F., WING A. J., HILTON P. J., *Reversible renal failure in malignant hypertension*, Clin. Nephrol., 1980, *14*, 98.

DUNN M. J., *The patient with hypertension*, în : *Manual of Nephrology* (Schrier R. W., ed.), Little Brown and Co., Boston., 1982, p. 221.

FINNERTY F. A. jr., *Hypertensive encephalopathy*, Amer. J. Med., 1972, *52*, 672.

GRÜNFELD J. P., KLEINLNECHT P., ASSAY J., BANKIN L., MICHEL J. R., *Intrarenal distribution of blood-flow, cardiac output and renin secretion in hypertensive patients*, în : *Radionuclides in Nephrology* (Blaufox M. D., Funk-Brentano J. L., eds.), Grune and Stratton, New York, 1972, p. 30.

HEYDEN S., BARTEL A. G., HAMES C. G., MC DONOUGH J. R., *Elevated blood pressure levels in adolescents, Evans County, Georgia*,, JAMA, 1969, *209*, 1683.

KAPLAN N. M., *Clinical Hypertension*, Medcom Press, New York, 1973, p. 18.

KINCAID-SMITH P., *The prevention of renal failure*, Proc. 5th Int. Congr. Nephrol., 1972, *3*, 100.

KIMURA T., OTA M., *Epidemiologic study of hypertension. Comparative results of hypertensive surveys in two areas in Northern Japan*, Amer. J. Clin. Nutr., 1965, *17*, 381.

LAWTON W. J., *The short-term course of renal function in malignant hypertensives wih renal insufficiency*, Clin. Nephrol., 1982, *17*, 277.

LEDINGHAM G. M., *Renal hypertension*, în : *Recent Advances in Renal Medicine* (Jones N. F., Peters D. K., eds.), Churchill, Livingstone, Edinburgh, 1982, p. 273.

LINTON A. L. şi colab., *Microangiopathic haemolytic anaemia and the pathogenesis of malignant hypertension*, Lancet, 1969, *1*, 1277.

MENARD J., GRUNFELD J. P., BROYER M., BARIÉTY J., CORVOL P., LAGNEAU P., PLOUIN P. F., în : *Néphrologie* (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., eds.), Flammarion, Méd. sci., Paris., 1980, p. 195.

MROCZEK W. J., DAVISON M., GAVRILAVIC L., FINNERTY F. A. jr., *The value of aggressive therapy in the hypertensive patient with azotemia*, Circulation, 1969, *40*, 893.

NEGOIŢĂ C. I., *Hipertensiunea arterială secundară*, Ed. Junimea, Iaşi, 1975, p. 7.

PAPPER S., VAAMONDE C. A., *Nephrosclerosis*, în : *Diseases of the Kidney* (Strauss M. B. Welt L. G., eds.), Little Brown Co., Boston, 1971, p. 735.

PARVING H. H., JENSEN H. A. E., MAGENGEN C. E., EVRIN P. E., *Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension*, Lancet, 1974, *1*, 1190.

PICKERING G., *Reversibility of malignant hypertension*, Lancet, 1971, *1*, 413.

RIZZUTO V. J., MAZZARA J. T., GRACE W. J., *Pheochromocytoma with nephrotic syndrome*, Amer. J. Cardiol., 1965, *16*, 432.

SOMMERS S. C., ANDERSSON B. I., *Vascular morphologic changes in essential hypertension* în : *Hypertension : Mechanism and Management* (Onesti G., Kim K. E., Moyer J. H., eds.), Grune and Stratton, New York, 1973.

STRANDGAARD S., OLESEN J., SKINHOJ E., LASSE N. G., *Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension*, Brit. Med. J., 1973, *1*, 507.

SWARTZ M. A., MOORE M. E., *Hypertensive crises*, în : *Medical Emergency Manual*, 3rd ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, 131.

TURCU E., MACARIE C., IONESCU D. D., *Tratamentul hipertensiunii arteriale*, Ed. Militară, Bucureşti, 1978, p. 6.

URSEA N., IONESCU-TÎRGOVIŞTE C., *Hipertensiunea de origine renală*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1971, p. 129.

WEIDMANN P., *Essential, renal and endocrine hypertension*, In : *Textbook of Nephrology*, vol. 2 (Massry S. G., Glassock R. Y., eds.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 6338.

WINCHESTER J. F., *Newer antihypertensive agents. Dialysis and Transplantation*, 1984, *13*, 31.

ZOLLINGER H., MIHATSCH M., *Renal pathology in biopsy*, Springer Verlag, Berlin, 1978.

* * * *Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung in der Praxis (Seminar Hochdruck Therapie)*, Münch. Med. Wschr., 1984, *126*, 130.

B. RINICHIUL ÎN PERIARTERITA NODOASĂ

Periarterita nodoasă (poliarterita, panarterita nodoasă sau boala Kussmaul-Maier) face parte din grupul eterogen al vasculitei sistemice. În periarterita nodoasă, afectarea renală are o frecvenţă mare şi poate apărea fie izolată, fie asociată cu afectarea altor organe (Fauci şi colab., 1978).

Patogenetic, intervine un mecanism de hipersensibilizare generală în care are loc o reacţie imunoalergică faţă de antigene bacteriene (streptococ, rickettsii), virale (AgHBs), substanţe toxice (diverse medicamente : sulfamide, penicilină sau alte antibiotice, ioduri, tiouracil, metamfetamine) sau imunoseruri. S-a sugerat şi intervenţia complexelor imune în producerea leziunilor vasculare. Alteori, factorul aparent declanşator poate fi o afecţiune alergică (astmul bronhic, rinita alergică, urticaria) (Rasenack şi Wunsch, 1974). Există însă şi cazuri de periarterită nodoasă în care nu poate fi pusă în evidenţă intervenţia nici unui factor de hipersensibilizare, boala apărînd spontan.

Tablou clinicobiologic. Periarterita nodoasă prezintă un tablou clinic polimorf, traducînd afectarea posibilă a aproape tuturor organelor, drept consecinţă a leziunilor inflamatorii şi necrozante ale vaselor sanguine. S-au descris două tipuri principale de boală : tipul *clasic*, care afectează vasele mari, şi tipul *microscopic*, denumit şi „angeită de hipersensibilizare" care afectează vasele mici (Donadio, 1984).

Tipul „clasic" apare de două ori mai frecvent la sexul masculin, iar incidenţa maximă este în a 6-a decadă de viaţă, deşi poate apărea şi la vîrstă mai tînără (20—40 ani). Dintre simptomele generale mai frecvente, trebuie reţinute : astenia marcată, scăderea în greutate pînă la caşexie, anemia, febra, tahicardia, poliartralgiile, mialgiile, durerile abdominale severe şi neexplicate, hipertensiunea arterială, purpura, rareori erupţii sau noduli cutanaţi dermohipodermici de-a lungul arterelor, mai ales pe antebraţe (Mackel, 1982).

O particularitate clinică importantă este reprezentată de apariţia unor manifestări neurologice periferice (25%) — mononevrite multiple — şi, mai rar, centrale (10%).

Apar frecvent infarcte ale diverselor organe (miocard, intestin subţire, rinichi, splină), datorită leziunilor obstructive ale vaselor mari, mani-

festări pulmonare (infiltrate parenchimatoase löffleriene, astm, hemoptizii), mai rar afectare hepatică, nazală, pancreatică, suprarenală, hipofizară şi oculară (De Remee şi colab., 1980).

Examene complementare. Sînt prezente semne inflamatorii nespecifice (creşterea VSH-ului, leucocitoză moderată uneori cu eozinofilie, hiperalfa-2- şi hipergamaglobulinemie). Deseori există anemie moderată normo- sau microcitară. Examenele imunologice arată o comportare variabilă a fracţiunilor C_3 şi C_4 ale complementului. În unele cazuri, s-au evidenţiat complexe imune circulante. Crioimunoglobulinele sînt rareori prezente. Reacţia Waaler-Rose şi testul Latex sînt, de cele mai multe ori, negative. AgHBs poate fi găsit în 10—30% din cazuri (Glassock, 1981). Mai rar, titrul ASLO este crescut şi se evidenţiază anticorpi anti-MBG (Kanfer şi colab., 1976). Se mai remarcă uneori anemie hemolitică microangiopatică.

Examenul radiologic este important pentru diagnostic evidenţiindu-se uneori prin arteriografia renală un aspect caracteristic: prezenţa de microanevrisme corticale (opacităţi mici, rotunde, distribuite neregulat la nivelul cortexului).

Examenul fundului de ochi poate arăta leziuni ale vaselor retiniene a căror severitate este legată de gravitatea hipertensiunii arteriale.

Biopsia musculocutanată, de obicei din muşchii gambei sau din deltoid poate contribui la stabilirea diagnosticului.

MANIFESTĂRILE RENALE

Atingerea renală în cursul bolii poate fi asimptomatică, moderată sau poate reprezenta manifestarea cea mai severă, dominînd tabloul clinic de boală. Frecvenţa atingerii renale este deosebit de mare (74—90%), (Muller şi Roos, 1982).

Intervalul care separă debutul semnelor generale de periarterită nodoasă de apariţia manifestărilor renale este variabil, fiind în mod obişnuit de cîteva luni. Există însă cazuri în care boala debutează cu semne de nefropatie gravă, rapid progresivă.

Morfopatologie. Poliarterita nodoasă este caracterizată prin leziuni inflamatorii şi necrozante ale arterelor de calibru mic şi mijlociu (arterită necrozantă) din diferite ţesuturi şi organe (pielea, muşchii, rinichiul, cordul, tractul gastrointestinal, sistemul nervos central şi periferic).

Leziunile vasculare au un caracter multifocal şi se manifestă prin reacţii inflamatorii ale peretelui arterial, cu necroze fibrinoide şi tromboze obstructive. Cu timpul modificările structurale duc la nodozităţi fibroase (fig. 3.9).

La nivelul rinichiului pot fi afectate toate structurile parenchimului, îndeosebi arterele intrarenale şi glomerulii.

Leziunile arteriolare sînt similare cu cele din alte organe şi pot fi cu caracter acut, cronic, în curs de vindecare sau vindecate. Dată fiind evoluţia în puseuri a bolii, aceste leziuni apar frecvent asociate.

Leziunile *acute* debutează cel mai frecvent la nivelul locului de bifurcare a arterelor arcuate şi se extind în arterele arcuate şi interlobulare. Întreaga circumferinţă sau numai porţiuni din circumferinţa vasului

prezintă focare de necroză fibrinoidă, cu fragmentarea şi alterarea structurilor elastice. Aceste reacţii se însoţesc de un bogat infiltrat inflamator cu neutrofile şi eozinofile în grosimea peretelui arterial şi periarterial (periarterită). În segmentele vasculare afectate, se constituie de obicei trombi obstructivi, cauza necrozelor ischemice de tip infarct. Porţiuni din arterele afectate alternează cu segmente indemne de leziuni.

Leziunile *cronice* sau în curs de vindecare se recunosc prin faptul că reacţiile inflamatorii acute şi necrozante de la nivelul arterelor intrarenale prezintă semne evidente de organizare şi cicatrizare. Infiltratul inflamator scade treptat în intensitate, odată cu organizarea trombilor.

Leziunile *vindecate* se recunosc prin dispariţia infiltratului inflamator şi cicatrizarea fibroasă a focarelor de necroză, cu fragmentarea sau completa dezorganizare a fibrelor elastice. Lumenul este redus sau complet obliterat, prin transformare hialină a trombilor (fig. 3.10). În ansamblul lor, leziunile vindecate dau, la nivelul segmentelor arteriale vindecate, aspectul unor nodozităţi fibroase.

Leziunile glomerulare pot avea un caracter focal sau difuz. Aspectul cel mai comun îl constituie necrozele fibrinoide intraglomerulare, care pot fi limitate la nivelul cîtorva anse capilare. În vecinătatea focarelor de necroză, se produce o proliferare a celulelor endocapilare sau extracapilare, cu formarea de semilune epiteliale (fig. 3.11). Membrana bazală glomerulară apare îngroşată prin depozite neregulate de fibrină în poziţie subendotelială. Alţi glomeruli pot prezenta zone de fibroză şi hialinizare. Rareori se întîlnesc în glomeruli leziuni granulomatoase, cu celule epitelioide care se extind în ţesutul interstiţial periglomerular (glomerulită granulomatoasă).

Prin imunofluorescenţă, s-au pus în evidenţă, la nivelul glomerulilor şi vaselor arteriale, derivaţi ai fibrinogenului şi inconstant depozite de IgG, IgM şi C_3.

Segmentele tubulare proximale prezintă diferite grade de atrofie şi dilatare, cu degenerescenţa epiteliului şi cilindri hematici şi proteici endotubulari.

Ţesutul interstiţial este adesea infiltrat cu granulocite neutrofile, eozinofile şi mononucleare, mai ales în corticală. Prin intensitatea infiltrării, poate să sugereze aspectul unei nefrite interstiţiale acute. Obstrucţia arterială produce infarcte multiple de vechime şi întindere diferite.

Hipertensiunea arterială, care însoţeşte frecvent nefropatia din periarterita nodoasă, poate să agraveze alterările vasculare şi glomerulare.

Diagnosticul diferenţial histologic este dificil şi include o varietate de nefropatii (lupus eritematos, purpură reumatoidă, endocardită infecţioasă ş.a.).

Tablou clinicobiologic. Semnele principale ale nefropatiei din periarterita nodoasă sînt: hematurie iniţial intensă, proteinurie moderată, sediment urinar bogat („telescopat''), cilindri hialini şi granuloşi, edeme importante şi hipertensiune arterială (Walker şi colab., 1971).

Pentru diagnostic este deosebit de importantă asocierea acestor semne de atingere renală cu manifestările sistemice de periarterită nodoasă şi în special cu febra neexplicată de altă cauză. O nefropatie asociată cu

Scanned with OKEN Scanner

febră şi însoţită de scăderea în greutate ridică suspiciunea de periarterită nodoasă pînă la proba contrarie.

Semnele renale se pot încadra în diverse sindroame, cel mai frecvent întîlnindu-se un *sindrom nefritic acut* de tipul glomerulonefritei acute. Această glomerulonefrită este însă atipică, datorită evoluţiei fulminante şi dezvoltării rapide a unei insuficienţe renale, care duce la moarte chiar în cursul fazei acute. Alteori atipia constă în faptul că atingerea glomerulară se asociază cu semne deosebite, cum ar fi : lombalgie unilaterală mai severă, cu debut brusc, urmată de hematurie importantă (deseori macroscopică şi prelungită), disurie şi nicturie. Lipsa iniţială a hipertensiunii arteriale, lipsa tendinţei de vindecare, precum şi asocierea cu semnele extrarenale caracteristice periarteritei nodoase (febră, tahicardie, dureri abdominale, mialgii, erupţii sau noduli subcutanaţi), sînt sugestive.

Alte sindroame clinicobiologice ale nefropatiei din periarterita nodoasă pot fi :

— *insuficienţa renală acută oligoanurică*, ce se observă în special cînd există leziuni necrotice întinse la nivelul glomerulilor ;

— *insuficienţa renală cronică* asociată cu hipertensiune arterială severă care se instalează mai ales în cazurile cu leziuni importante ale arterelor renale mijlocii şi mici, ducînd la infarcte renale multiple ;

— *sindromul nefrotic* apare în cazuri mai rare, fiind caracterizat printr-o intensitate mai redusă a proteinuriei şi protidemiei în raport cu importanţa edemelor.

Hipertensiunea arterială este frecventă deşi poate lipsi iniţial (57—70 %) (Viciu şi Apetrei, 1979). Ea poate însoţi oricare din sindroamele clinicobiologice ale nefropatiei. Hipertensiunea arterială creşte însă progresiv în cursul evoluţiei, putînd fi severă sau malignă şi fiind asociată cu hiperreninemie şi hiperaldosteronemie. Acest fapt dovedeşte că este vorba despre o hipertensiune renală declanşată prin mecanism ischemic, element confirmat şi de datele morfopatologice (Burk şi Hensel, 1969), care arată afectarea aparatului juxtaglomerular în periarterita nodoasă (hipergranulare, hiperplazie şi hipertrofie).

Din punct de vedere funcţional renal, domină uneori o alterare mai puternică a capacităţii de concentraţie maximală faţă de scăderea filtraţiei glomerulare. În cazuri rare se poate evidenţia o pierdere a capacităţii de conservare a sodiului.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia naturală a bolii este caracterizată prin perioade de remisiune (uneori prelungite pînă la 4 ani) şi perioade de recădere, unele cazuri putîndu-se chiar aparent vindeca (5—10 % din cazuri). Alteori rămîn doar sechele discrete. Leziunile vasculare pot determina însă persistenţa hipertensiunii arteriale maligne sau instalarea insuficienţei renale cronice (Striker şi colab., 1978).

La alţi bolnavi evoluţia este defavorabilă, ducînd la deces în cîteva zile prin insuficienţă renală acută sau în cîteva luni sau cîţiva ani prin insuficienţă renală cronică.

Cauza decesului poate fi şi extrarenală prin : infarct miocardic, aritmie severă, hemoptizie sau hemoragie digestivă (Droz şi colab., 1978).

Aplicarea corticoterapiei a ameliorat mult prognosticul. Se apreciază că, în cazurile netratate, supravieţuirea la 5 ani de la debut este de 13 %

față de cazurile tratate, la care supraviețuirea este de 48 % (Forhnert și Sheps, 1967). Administrarea antibioticelor este contraindicată (pot produce exacerbarea leziunii vasculare) ca și a anticoagulantelor care cresc pericolul rupturilor vasculare și al hemoragiilor.

Tratament. Recunoașterea la timp a bolii și tratamentul precoce și intensiv pot ameliora manifestările extrarenale și pot duce la remisiunea imediată și marcată a semnelor acute, dar pentru menținerea remisiunii este necesar un tratament prelungit de întreținere.

Corticoterapia trebuie utilizată în doze suficiente (Prednison 40—100 mg/24 ore), menținîndu-se doza de atac timp de mai multe săptămîni, chiar dacă răspunsul este favorabil. Scăderea prea rapidă a posologiei duce la recăderi care sînt rezistente la reintroducerea dozelor inițiale. În cazurile de afectare viscerală foarte severă care amenință viața, se pot obține rezultate favorabile prin doze masive de metilprednisolon administrate parenteral, 15—30 mg/kg-corp/zi, în 3—5 doze (Donadio, 1984).

După tratamentul de atac, dozele vor fi reduse treptat, din lună în lună, terapia de întreținere fiind continuată cel puțin un an sau chiar mai mulți ani de zile. Riscul cel mai important al corticoterapiei la acești bolnavi este retenția de sodiu și apă, cu apariția unor eventuale complicații (edem pulmonar acut sau crize hipertensive severe), ceea ce impune asocierea la schema terapeutică a unor diuretice și hipotensoare.

Concomitent cu corticosteroizii, se va aplica un tratament hipotensor utilizînd antihipertensivele moderne cu eficacitate dovedită, dozele fiind ajustate în raport cu gravitatea hipertensiunii arteriale. Chiar în cazurile cu sindrom nefritic acut și retenție azotată importantă, rezultatele pot fi favorabile, dacă terapia este administrată precoce și în doze suficiente. Se pot asocia tratamentului anticoagulantele plachetare (Dipiridamol, Sulfinpirazona) pentru prevenirea trombozelor vasculare.

În unele cazuri, la bolnavi care prezintă o nefropatie potențial reversibilă, drogurile imunosupresoare (Ciclofosfamida sau Azatioprina) pot avea efecte favorabile (Droz și colab., 1978; Fauci și colab., 1979).

La bolnavii cu insuficiență renală rapid progresivă, s-a aplicat recent o terapie complexă bazată pe asocierea plasmaferezei intensive cu corticosteroizi și imunosupresoare, cu rezultate încurajatoare (Becker și colab., 1977; Lockwood și colab., 1979; Donadio, 1984).

Se recomandă de asemenea, în toate cazurile, cercetarea unui eventual factor etiopatogenetic declanșator (agent infecțios sau medicamentos) a cărui îndepărtare sau tratare specifică este indicată, deși rareori realizabilă practic.

Bibliografie

BECKER G. J., D'APICE A. J. F., WALKER R. J., KINCAID-SMITH P., *Plasmapheresis in the treatment of glomerulonephritis*, Med. J. Aust., 1977, *2*, 693.

BURK H. C., HENSEL G., *Juxtaglomeruläre Apparat bei renaler Panarteriitis nodosa*, Klin. Wschr., 1969, *47*, 57.

CAMERON S., *Kidney Disease. The Facts*, Oxford University Press, Oxford, 1981, p. 116.

CHURG J., STRAUSS L., GLABMAN S., *Les atteintes rénales au cours des angéites nécrosantes*, în: *Néphrologie* (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., eds.), Flammarion, 1980, p. 635.

DE REMEE R. A., WEILAND L. H., MC DONALD T. J., *Respiratory vasculitis*, Mayo Clin. Proc., 1980, *55*, 492.
DONADIO J. V. jr., *Vasculitis*, în : *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. 1, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 698.
DROZ D., NOEL I. H., LEIBOWITCH M., BARBANEL C., *Glomérulonéphrites et angéites nécrosantes*, în : *Act. Néphrol. Hôp. Necker*, Flammarion Med. Sci., Paris, 1978, p. 199.
FAN P. T. et al., *A clinical approach to systemic vasculitis*, Semin. Arthritis Rheum., 1980, *9*, 248.
FAUCI A. S., HAYNES B. F., KATZ, P., *The spectrum of vasculitis : Clinical, pathological, immunologic and therapeutic considerations*, Ann. Intern. med., 1978, *89*, 660.
FAUCI A. S. et al., *Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotising vasculitis*, New Engl. J. Med., 1979, *301*, 235.
FORHNERT P. P., SHEPS S. G., *Long-term follow-up study of periarteritis nodosa*, Amer. J. Med., 1967, *43*, 8.
GEORGESCU L., MĂNESCU H., ROMOŞAN I., *Nefropatiile glomerulare*, Ed. Facla, Timişoara, 1983, p. 232.
KANFER A., SRAER J. D., FEINTUCH M. J., MOREL-MAROGER L., BEAUFILS P., RICHET G., *Insuffisance rénale aiguë au cours de la périartérite noueuse*, Nouv. Press. méd., 1976, *5*, p. 1883.
LOCKWOOD C. M., PUSSELL B., WILSON C. B., PETERS D. K., *Plasma-exchange in nephritis*, în : *Advances in Nephrology* (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., Maxwell M. H. eds.), vol. 8, Year book Med. Publishers, New York, 1979, p. 383.
MACKEL S. E., *Treatment of vasculitis*, Med. Clin. N. amer., 1982, *66*, 941.
MULLER W., ROOS R., *Rheumatische Erkrankungen*, în : *Innere Medizin* (Kühn H. A., Schirmeister J., eds.), Springer Berlin, 1982.
RASENACK U., WUNSCH P. H., *Klinik und Morphologie der akuten renale Hypertonie bei Panarteriitis nodosa*, Med. Klin., 1974, *69*, 1839.
STRIKER G. E., QUADRACCI L. G., CUTLER R. E., *Use and Interpretation of Renal Biopsy*, 2nd ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1978, p. 253.
VICIU E , APETREI E , *Arteriopatiile periferice*, Ed Medicală, Bucureşti, 1979, p. 326.
WALKER W. G., HARVEY A. M., YARDLEY J. H., *Renal involvement in myeloma, amyloidosis, systemic lupus erythematosus and other disorders of connective tissue*, în : *Diseases of the Kidney* (Strauss M. B., Welt L. G , eds.), 2nd ed , Little and Brown Co., Boston, 1971, p. 849.

C. RINICHIUL ÎN SINDROMUL HEMOLITIC UREMIC ŞI BOALA MOSCHOWITZ

Sindromul hemolitic uremic face parte din bolile generale în care afectarea renală, atît funcţională cît şi morfopatologică, este consecinţa compromiterii circulaţiei renale. Sindromul hemolitic uremic este caracterizat prin apariţia concomitentă a insuficienţei renale acute cu anemie hemolitică microangiopatică şi trombocitopenie.

În prezent numeroşi autori (cit. de Donadio, 1984) consideră, în cadrul sindromului hemolitic uremic, apariţia a trei forme clinice posibile : sindromul hemolitic uremic la copil ; sindromul hemolitic uremic la adult şi purpura trombocitopenică trombotică (boala Moschowitz).

Etiologia sindromului hemolitic uremic nu este precizată, dar au fost incriminaţi diverşi factori (Piel şi Phibbs, 1966 ; Davison şi colab., 1973 ; Hauglustaine şi colab., 1981 ; Ashouri şi colab., 1982 ; Koster şi colab., 1984, Riggs şi Eknoyan, 1984) :

▪ *infecţioşi :*

* *virali* : Coxsackie A și B, ECHO 29, arbovirus, mixovirus, influenzae A_2/Hong-Kong

* *bacterieni :*

— *Salmonella typhi*

— *Shigella*

— rickettsii

— *Pseudomonas aeruginosa*

— *Escherichia coli*

■ *agenți contraceptivi orali* : compuși estrogeni (naturali ; de sinteză ; combinații estrogen-progestative)

■ *hipertensiunea arterială malignă*

■ *sarcina* și perioada *postpartum* cu diverse complicații (toxemia, avortul septic, retenția placentară, *abruptio placentae* ș.a.)

În **patogeneza** sindromului hemolitic uremic un rol important îl joacă coagularea intravasculară diseminată, cel puțin în formele care apar la copil și adult.

Mecanismul declanșator care induce coagularea intravasculară nu este clar identificat. Pot interveni : predispoziția genetică, precum și diversele tulburări ale sistemelor coagulării și fibrinolizei, care apar în sarcina normală sau după terapia contraceptivă orală (hipercoagulabilitatea). Pe de altă parte mai intervine eliberarea de tromboplastină din placentă, care survine în diverse complicații ale sarcinii, sau o reacție de tipul fenomenului Sanarelli-Schwartzmann, indus de endotoxinemie.

În cazul în care factorul etiologic declanșator este un agent viral, coagularea intravasculară s-ar putea produce prin mecanisme diferite :

— distrucția plachetară și eliberarea de tromboplastină prin absorbția virusului ;

— formarea de complexe imune cu acțiune procoagulantă ;

— lezarea directă a endoteliului vascular, ceea ce atrage agregarea plachetară, depunerea de fibrină și fragmentarea hematiilor (McKay și Margaretten, 1967).

În purpura trombotică trombocitopenică, mecanismul patogenetic principal pare să fie o agregare plachetară intravasculară, primitivă sau secundară unei boli vasculare. Intervenția unei coagulări intravasculare este mai puțin acceptată, deși se găsesc anomalii ale funcției plachetare și trombocitopenie. Este posibil să intervină un mecanism imunologic fie prin anticorpi antitrombocitari, fie prin complexe imune circulante (Albini și colab., 1979).

Incidență. Sindromul hemolitic uremic se întîlnește mai frecvent la copii sub vîrsta de 2—4 ani, iar la adult apare îndeosebi la femei, în legătură cu sarcina, complicațiile acesteia sau consumul de contraceptive orale. Sindromul hemolitic uremic care apare sub forma purpurei trombotice trombocitopenice se poate întîlni la orice vîrstă, dar majoritatea cazurilor survin între 10 și 39 ani (Pauls și Schaefer, 1980 ; Alfrey, 1981).

Tablou clinicobiologic. Sindromul hemolitic uremic *la copil* apare de obicei în plină sănătate, debutînd cu o perioadă prodromală de 3—16 zile în care apar astenia, aproape constantă (80 %), simptome digestive (dureri abdominale, grețuri, vărsături, diaree sanguinolentă) și, mai rar

(20 %), manifestări de infecție acută a căilor respiratorii superioare de tip gripal (Fang, 1982).

Gravitatea perioadei prodromale este variabilă de la caz la caz, după care se instalează în mod brutal manifestări hemoragice (melenă, hematemeză), anemie, paloare, purpură, peteșii, echimoze și insuficiență renală oligurică. În unele cazuri, predomină clinic tulburările neurologice (convulsii și comă).

Mai pot apărea : icter, hepatosplenomegalie, insuficiență cardiacă, deshidratare sau, dimpotrivă, hiperhidratare și retenție lichidiană.

Sindromul hemolitic uremic *la adult* prezintă la debut manifestări asemănătoare cu sindromul hemolitic uremic la copil (tulburări gastrointestinale și semne de infecție respiratorie superioară). În perioada de stare, pe lîngă atingerea renală care domină tabloul clinic, apar semne de insuficiență cardiacă refractară la tratament, metroragii, paloare, purpură, peteșii, echimoze, icter, hepatosplenomegalie și uneori semne neurologice (hemiplegie, convulsii, stupoare, encefalopatie hipertensivă, comă).

În *purpura trombotică trombocitopenică* (boala Moschowitz), debutul este caracterizat tot printr-o fază prodromală nespecifică cu manifestări gastrointestinale sau respiratorii superioare, asociate constant cu febră (98 %), anemie hemolitică, icter și semne de atingere nervoasă. În mod caracteristic, apar semne neurologice mai importante în comparație cu celelalte forme de sindrom hemolitic uremic : cefalee, parestezii, mono-, hemi- sau paraplegii, paralizii ale nervilor cranieni, crize convulsive, comă și leziuni coronariene cu tulburări de ritm și conducere. Ca și în sindromul hemolitic uremic, femeile sînt mai deseori afectate decît bărbații.

Examene complementare. Investigațiile de laborator evidențiază semne de coagulare intravasculară diseminată cu anemie de tip hemolitic (asociată cu hiperbilirubinemie, absența sau scăderea haptoglobinei, LDH crescut și hemoglobinemie) și semne de microangiopatie cu modificări caracteristice ale eritrocitelor care apar fragmentate („în coajă de ou", „în crenel", „în triunghi" sau „în coif") și cu hemoglobina crescută. Pot fi prezente în sîngele periferic microsferocite, schistocite sau normoblaști, iar reticulocitele sînt crescute. Bilirubina indirectă crește la peste 90 % din cazuri, iar testul Coombs este de obicei negativ. Leucocitele sînt uneori crescute, iar eozinofilia este prezentă în 15 % din cazuri.

Trombocitopenia este evidentă de la începutul bolii (10 000—50 000/mm³), fiind prezentă atît în sindromul hemolitic uremic cît și în purpura trombotică trombocitopenică, iar durata medie de viață a plachetelor scade la cîteva ore.

Ceilalți factori ai coagulării sînt afectați în mod diferit în sindromul hemolitic uremic și purpura trombotică trombocitopenică. Astfel, în purpura trombotică trombocitopenică concentrația fibrinogenului este de obicei normală, ca și timpul de protrombină, timpul de tromboplastină, timpul de coagulare al trombinei și concentrațiile plasmatice ale factorilor V, VII—X și XIII. În plus, în purpura trombotică trombocitopenică nu se găsește o creștere a produșilor de degradare ai fibrinei.

Dimpotrivă, în sindromul hemolitic uremic la copil și adult s-au găsit diverse anomalii ale coagulării. Produșii de degradare ai fibrinei sînt crescuți la testul imunologic de inhibiție a hemaglutinării. Timpul de trom-

bină este deseori normal, alți parametrii ai coagulării sînt afectați mai puțin constant, iar concentrația fibrinogenului este normală sau crescută. Doar în sindromul hemolitic uremic la adult, fibrinogenul poate fi scăzut în 50 % din cazuri. Măduva osoasă arată o hiperplazie eritroidă.

MANIFESTĂRILE RENALE

Afectarea renală este prezentă în toate formele de sindrom hemolitic uremic, dar are o incidență variată.

Morfopatologic. În sindromul hemolitic uremic rinichii prezintă, sub aspect macroscopic hemoragii peteșiale cu focare de necroză corticală.

Sub aspect microscopic, necroza are în episoadele acute un caracter multifocal, iar glomerulii prezintă o mare varietate de leziuni incluzînd: necroze corticale segmentare sau globale, dilatări ale capilarelor cu microtrombi obstructivi, hemoragii intraglomerulare și zone de mezangioliză. (fig. 3.12). Alți glomeruli sînt indemni de leziuni. După o evoluție de aproximativ două săptămîni, și glomerulii neafectați în stadiul acut prezintă turgescență și proliferare a celulelor endoteliomezangiale. De regulă se remarcă aspecte de dedublare a membranelor bazale capilare. După episoade recurente ale sindromului hemolitic, leziunile glomerulare amintesc aspectul unei glomerulonefrite membranoproliferative, cu proliferarea celulelor epiteliale ale foiței parietale ale capsulei Bowman. În rare cazuri au fost descrise modificări de tipul glomerulonefritei acute. La nivelul glomerulilor, după 2—3 săptămîni de evoluție s-au identificat depozite de IgM, C_3 și fibrină.

Modificări similare celor glomerulare se găsesc în arteriole și vasele mici care prezintă rupturi endoteliale și leziuni trombotice. Unele arteriole prezintă o dilatare pseudoanevrismală, mai ales la nivelul hilului glomerular.

În microscopie electronică, s-a constatat dispariția pedicelelor podocitare, citoplasma celulelor epiteliale fiind dispusă într-un strat continuu deasupra membranei bazale. Lumenul capilarelor glomerulare este mult redus datorită depozitelor situate între membrana bazală și endoteliu. Aceste depozite electronodense sînt subendoteliale și doar rareori pot avea periodicitatea fibrinei (Robson și colab., 1968; Riggs și Eknoyan, 1984).

Purpura trombotică trombocitopenică se caracterizează, din punct de vedere morfologic, prin leziuni trombocluzive ale micilor artere și arteriole (microangiopatia trombotică) ca urmare a unui proces de coagulare sistemică intravasculară. Modificările arteriale trombobstructive sînt prezente în numeroase organe, cu o frecvență mai mare la nivelul rinichilor.

Macroscopic, rinichii sînt de obicei măriți de volum, cu hemoragii peteșiale subcapsulare. Pe suprafața de secțiune corticala este îngroșată, cu numeroase puncte hemoragice.

Microscopic, leziunile vasculare apar mai evidente la nivelul arterelor interlobulare și la nivelul arteriolelor aferente și eferente. Vasele arteriale conțin microtrombi eozinofili situați de obicei subendotelial, fiind încorporați în grosimea peretelui, cu reducerea sau obstrucția lumenului vascular. Leziunile arteriolare microtrombotice se extind în ghemul capilar glomerular sub formă de microtrombi intracapilari, constituiți din

trombocite și fibrină. În unele arteriole apare o marcată proliferare a celulelor endoteliale, realizînd structuri glomeruloide care ating uneori volumul unui glomerul.

Modificările tubulare sînt reprezentate de incluzii hialine și pigment hemosiderinic în citoplasma nefrocitelor tubului contort proximal. Ocazional în interstițiu se dezvoltă reacții inflamatorii cronice.

Investigațiile în imunofluorescență relevă depozite de fibrină și IgG subendotelial și în mezangiu, fapt care constituie un argument în favoarea unei patogeneze imunologice.

Tablou clinic. În sindromul hemolitic uremic *la copil*, se instalează oligurie la majoritatea pacienților, iar la cel puțin 30% din cazuri anurie. Există risc important de hiperkaliemie datorită hemolizei (Hammond și Lieberman, 1970; Tune și colab., 1973).

Durata perioadei de oligoanurie este, în medie, de 10 zile, dar poate fi între 4 zile și cîteva săptămîni. Examenul urinii arată proteinurie moderată asociată cu hematurie, leucociturie și cilindrurie. Aproximativ în 50% din cazuri apare hipertensiunea arterială (Pauls și Schaefer, 1980) și complicații cardiace (Campos și colab., 1981).

Evoluția și prognosticul sindromului hemolitic uremic *la copil* s-a ameliorat în ultimii ani odată cu terapia modernă a insuficienței renale. Mortalitatea relatată inițial, între 40–50%, a scăzut în prezent la aproximativ 15% (Tune și colab., 1973). Majoritatea pacienților evoluează spre refacerea completă a funcției renale. Prognosticul este mai puțin favorabil la bolnavii care au prezentat mai multe episoade de sindrom hemolitic uremic.

Sindromul hemolitic uremic la adult survine în mod tipic la femei, de obicei sub forma unei insuficiențe renale acute postpartum ireversibile. Aceasta se instalează insidios la un interval variabil după naștere, de la o zi pînă la mai multe luni, chiar la femei care au avut o sarcină necomplicată (Cruyer și Kissane, 1976; Nicolicioiu și colab., 1984).

Debutul are loc deseori printr-o stare de oboseală asociată cu tulburări digestive (grețuri, vărsături și diaree), după care se instalează brusc oligurie sau anurie. Acest tablou poate fi însoțit în unele cazuri și de hipertensiune arterială.

Este de subliniat uneori apariția insuficienței cardiace asociate cu tulburări electrocardiografice care traduc leziuni miocardice. La examenul urinar se constată proteinurie ușoară sau moderată, hematurie microscopică și uneori macroscopică, în timp ce la alți bolnavi, chiar cu afectare renală severă, anomaliile sedimentului urinar pot lipsi. În cazuri rare există trombociturie (Riggs și Eknoyan, 1984).

Evoluția și prognosticul sindromului hemolitic uremic *la adult* sînt rezervate, vindecarea completă fiind neobișnuit de rară. Majoritatea bolnavilor evoluează spre exitus în cursul fazei acute, iar puținele cazuri care supraviețuiesc dezvoltă o insuficiență renală cronică gravă în 20% din cazuri (Fang, 1982) care necesită aplicarea hemodializei cronice sau transplantării renale.

Evoluția sindromului hemolitic uremic poate fi complicată de instalarea unei hipertensiuni arteriale maligne.

Prognosticul este la fel de rezervat și la pacientele care fac sindrom hemolitic uremic legat de administrarea drogurilor anticoncepționale și la care boala se poate instala la un interval variabil de la încetarea utilizării de anticoncepționale (11 luni pînă la 10 ani: Brown și colab., 1973).

Factorii de prognostic nefavorabil sînt reprezentați de oligoanuria prelungită, leziunile glomerulare extensive la biopsia renală, vîrsta peste 5 ani, hipertensiunea severă, afectarea sistemului nervos și consumul persistent al factorilor de coagulare (Riggs și Eknoyan, 1984).

În *purpura trombotică trombocitopenică* afectarea renală a fost constatată în peste 50% din cazuri (Alfrey, 1981) și se manifestă prin proteinurie ușoară sau moderată, hematurie micro- sau macroscopică, piurie și cilindrurie (cilindri hialini și granuloși) asociate sau nu cu semne de insuficiență renală și retenție azotată. Diureza este păstrată spre deosebire de alte forme ale sindromului hemolitic uremic. Azotemia debutează mai puțin acut decît în sindromul hemolitic uremic la copil sau adult și are o intensitate mai redusă. În comparație cu sindromul hemolitic uremic, atingerea renală este mai puțin severă predominînd gravitatea manifestărilor neurologice ale bolii.

Evoluția purpurei trombotice trombocitopenice este deosebit de gravă, aproximativ 75% din cazuri ajungînd la exitus în decurs de 3 luni. Aplicarea heparinei implică un risc crescut. Moartea survine de obicei prin tulburări neurologice grave și mai puțin prin insuficiență renală. În afară de această formă fulminantă, s-a relatat, mai rar, și o formă cu evoluție cronică în care simptomele bolii diminuează și dispar în decurs de cîteva luni de zile.

Tratamentul sindromului hemolitic uremic este dificil și implică folosirea unor metode de terapie intensivă deosebite, fiind în esență simptomatic:

— corectarea tulburărilor hidroelectrolitice și acidobazice;

— corectarea anemiei prin transfuzii sanguine;

— tratamentul insuficienței cardiace, tulburărilor neurologice și eventual a hipertensiunii arteriale;

— aplicarea precoce a dializei pentru a controla insuficiența renală și hiperkaliemia pînă la eventuala restabilire a funcțiilor renale;

— administrarea terapiei anticoagulante (heparină), fibrinoliticelor sau antiagregantelor plachetare (Dipiridamol, Sulfinpirazonă, acid acetilsalicilic, cyproheptadină și peniciline sintetice) (Riggs și Eknoyan, 1984). Aplicarea heparinei, deși implică un risc crescut al accidentelor hemoragice legate de această terapie, ar avea rezultate favorabile.

Dat fiind că, în sindromul hemolitic uremic la copil, este posibil în relativ numeroase cazuri ca evoluția să fie favorabilă, chiar spre vindecare spontană, în prezent pare recomandabil ca heparinoterapia să nu fie indicată decît în formele deosebit de grave de boală. În sindromul hemolitic uremic la adult, există aceeași controversă privind aplicarea heparinei. Se pare că, odată cu instalarea coagulării intravasculare diseminate, aceasta evoluează progresiv, chiar dacă se ameliorează parțial și/sau tranzitoriu în timpul heparinoterapiei, deoarece tulburările microtrombocitare și hipertensiunea arterială reapar după întreruperea administrării heparinei.

În cazurile deosebit de grave cu HTA severă sau malignă sau în cele rezistente la tratament, care implică un risc vital, anemie microangiopatică, hemolitică gravă și coagulare intravasculară diseminată, singura posibilitate de supraviețuire pare să fie efectuarea nefrectomiei bilaterale (și a transplantării consecutive), rinichiul fiind considerat organul în care are loc consumul de trombocite și coagularea intravasculară diseminată (Giromini și Laperrouza, 1969; Alfrey, 1981).

Aplicarea corticosteroizilor ca și a agenților imunosupresori nu a dat rezultate satisfăcătoare nici în sindromul hemolitic uremic la copil, nici în formele care apar la adult. În schimb, corticoterapia este indicată în purpura trombotică trombocitopenică, mai ales în asociere cu efectuarea splenectomiei.

Recent s-a aplicat, în terapia purpurei trombotice trombocitopenice, plasmafereza cu rezultate favorabile în unele cazuri, asociată sau nu cu agenți antiplachetari (Amorosi și Karpatkin, 1979; Myers și colab., 1980). Alți autori recomandă chiar efectuarea transfuziilor de schimb sau perfuziilor de plasmă (3—4 l/zi) (Pisciotta și colab., 1977) sau administrarea de prostacicline (Pauls și Schaefer, 1980). S-au relatat rezultate favorabile prin aplicarea de Vincristină 2 mg i.v. (Guttermann și colab., 1983).

Transplantarea renală a fost aplicată în tratamentul sindromului hemolitic uremic, dar s-a relatat apariția de recidive.

Bibliografie

ALBINI B., BRENTJENS J. R., ANDRES G. G., *The immunopathology of the kidney*, în: *Current Topics in Immunology* (Turk ed.), Arnold, London, 1979, nr 11.

ALFREY A C., *The Renal Response of Vascular Injury*, în: *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds.), 2nd ed., W. B. Saunders Coi., Philadelphia, 1981, p. 1668.

AMOROSI E.L., KARPATKIN S., *Antiplatelet treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura*, Ann. Intern. Med., 1979, *86*, 102.

ASHOURI O. S., MARBURY T. C., FULLER T. J., GAFFNEY E., GRUBB W. G., CADE J. R., *Hemolytic uremic syndrome in two postmenopausal women taking a conjugated estrogen preparation*, Clin. Nephrol., 1982, *17*, 212.

BERCEANU ȘT. (sub. red.), *Hematologie clinică*, Ed. Medicală, București, 1977, p. 784.

BROWN C. G., CLARCKSON A. P., ROBSON J. S., CAMERON J. S., THOMSON D., OGG C. S., *Hemolytic-uremic syndrome in women taking oral contraconceptives*, Lancet, 1973, *1*, 1479

CAMPOS A., SIBLEY R., KIM Y., MILLER K., MICHAEL A. F., *The hemolytic uremic syndrome*, Kidney, 1981, *14*, 23.

CHEIG J. S., STENZEL K. H., RUBIN A. L., *Manual of Clinical Nephrology*, Martinus Nijhoff Publ., The Hague, 1981, p. 241.

CRUYER P. E., KISSANE J., *Hemolytic-uremic syndrome in a young woman*, Amer. J. Med., 1976, *60*, 1005.

DAVISON D. M., THOMSON D., ROBSON J. S., *Intravascular coagulation complicating influenza virus A infection*, Brit. Med. J., 1973, *1*, 654.

FANG L. T., *Nephrology*, McGraw Hill Book Co., New York, 1982, p. 159.

GIROMINI M., LAPERROUZA C., *Prolonged survival after bilateral nephrectomy in adult with hemolytic-uremic syndrome*, Lancet, 1969, *2*, 169.

GONZALO A., MAMPASO F., GALLEGO N., BELASS C., SEGUI J., ORTUNO J., *Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia and deposits of IgM and C_3 in the involved renal tissue*, Clin. Nephrol., 1981, *16*, 193.

GUTTERMANN L. A., LEVINE D. M., GEORGE B. S., SHARMA H. M., *The hemolytic-uremic syndrome; Recovery after treatment with vincristine*, Ann. Intern. Med., 1983-*98*, 612.

HAMMOND D., LIEBERMAN E., *The hemolytic-uremic syndrome. Renal cortical thrombotic microangiopathy*, Arch. Intern. Med., 1970, *126*, 816.

HAUGLUSTAINE D., VAN DAMME B., VAN RENTERGHEM Y., MICHIELSEN P., *Recurrent hemolytic uremic syndrome during oral contraception*, Clin. Nephrol., 1981, *15*, 148.

KOSTER F. T., BOONPUCKNAVIC V., SUJAHO S., GILMAN R. H., MUJIBAR RAHAMAN M., *Renal histiopathology in the hemolytic-uremic syndrome following shigellosis*, Clin. Nephrol., 1984, *21*, 126.

MC KAY D. G., MARGARETTEN W., *Disseminated intravascular coagulation virus diseases*, Arch. Intern. Med., 1967, *120*, 129.

MYERS T. J., WAKEM C. J., BALL E. D., TREMONT S. J., *Thrombotic thrombocytopenic purpura: combined treatment with plasmapheresis and antiplatelet agents*, Ann. Intern. Med., 1980, *92*, 149.

NICOLICIOIU M., ROMOŞAN I., HICOLICIOIU P., PETRAŞCU-ŞTEFANOVICI O., BARBU N., ZOSIN C., *Sindromul hemolitic ureic postpartum. Observaţii asupra unui caz*, Timişoara Med., 1984, *29*, 65.

PAULS A., SCHAEFER K., *The haemolytic-uraemic syndrome*, în: *Pathophysiology of renal diseases* (Ritz E. şi colab. (eds.), Contrib. Nephrol., Karger, Basel, 1980, *23*, p. 220.

PIEL C. F., PHIBBS R. H., *The hemolytic-uremic syndrome*, Pediatr. Clin. North. Amer., 1966, *13*, 295.

PISCIOTTA A. V., GARTHWAITE T., DARIN J., ASTER R. H., *Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura by exchange transfusion*, Amer. J. Hematol., 1977, *3*, 73.

RIGGS S. A., EKNOYAN G., *Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome*, în: *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. I, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 6121.

ROBSON J. S., MARTIN A. M., RUCKLEY V. A., MAC DONALD M. K., *Irreversible postpartum renal failure*, Quart. J. Med., 1968, *137*, 423.

TUNE B. M., LEAVITT T. J., GRIBBLE T. J., *The hemolytic-uremic syndrome in California. A review of 28 non-heparinized cases with long term follow-up*, J. Pediatr., 1973, *82*, 304.

D. RINICHIUL ÎN ANGEITELE GRANULOMATOASE

a) Granulomatoza limfomatoidă

Granulomatoza limfomatoidă (GL) este o angeită granulomatoasă sistemică caracterizată prin prezenţa de infiltrate limfoplasmocitoide invazive şi distructive, localizate pulmonar şi vascular sistemic.

Boala a fost descrisă de Liebow şi Carrington, în 1969. În granulomatoza limfomatoidă, spre deosebire de boala Wegener, granuloamele sînt mai puţin conturate şi preponderent formate din celule limfoide şi plasmoide, vasculita are caracter angiotrofic şi distructiv, căile aeriene sînt rar afectate, iar modificările renale sînt de tip interstiţial infiltrativ (Liebow, 1972; Israel şi colab., 1977).

Boala este mai frecventă la bărbaţi în decada a 4-a şi a 5-a de viaţă.

Etiologia bolii nu este cunoscută. Caracterul limfoplasmocitoid al infiltratului şi afectarea pulmonară constantă sugerează existenţa unei reacţii de hipersensibilizare faţă de antigene cu poartă de intrare respiratorie. În unele cazuri, infiltratul limfoplasmocitoid conţine celule atipice cu frecvente mitoze şi aspect de limfoproliferare. 13 % din cazurile urmărite au evoluat spre limfom malign (Liebow, 1972).

Se crede că boala este o vasculită autoimună mediată celular, cu aspect de limfom, sau o reacție de hipersensibilizare în cadrul unui proces limfoproliferativ (Fauci și colab., 1978).

Din punct de vedere histologic, frapează caracterul angiotrofic și angioinvaziv al infiltratului inflamator format din limfocite normale și atipice și celule plasmocitoide (Liebow, 1972). Sînt afectate arteriolele și venulele sistemice, inclusiv arterele medii de tip muscular, preponderent pulmonar, cutanat, renal și SNC.

Tablou clinicobiologic. Debutul bolii este acut sau insidios cu febră, stare generală proastă, artralgii, tuse și expectorație hemoptoică sau purulentă. În 45 % din cazuri sînt prezente leziuni cutanate maculare sau nodulare, iar în aproximativ 35 % din cazuri manifestări neurologice centrale sau periferice (Israel și colab., 1977 ; Hoekstra și Fauci, 1980).

Afectarea pulmonară este prezentă în toate cazurile. Simptomatologia pulmonară este determinată de gradul leziunilor pulmonare și asocierea cu infecții oportunistice (Bone și colab., 1978).

Subiecții prezintă tuse, expectorație purulentă sau hemoptoică, hemoptizii și dispnee. Examenul radiologic relevă prezența de infiltrate inițial floculente, ulterior rotunde și mai bine delimitate, uni- sau bilaterale, întotdeauna localizate în cîmpurile pulmonare inferioare, fugace, cu tendință la cavitație (30 %) și fără adenopatie sau revărsat pleural (Fauci și colab., 1978 ; Hoekstra și Fauci, 1980).

Majoritatea cazurilor prezintă anemie moderată și leucopenie; VSH-ul și fibrinogenul sînt normale, exceptînd cazurile suprainfectate. Nu s-au evidențiat complexe imune circulante, celule LE sau FAN. Complementul seric are valori normale. Elementul-cheie pentru diagnostic îl reprezintă biopsia cutanată care relevă vasculita angiotrofică și angiodistructivă și infiltratul cu celule limfoplasmocitoide, dintre care unele atipice cu mitoze frecvente.

MANIFESTĂRILE RENALE

Afectarea renală este prezentă la 45 % din cazurile examinate bioptic (Israel și colab., 1977 ; Fauci și colab., 1978). Hematuria, leucocituria și proteinuria sînt moderate și rare. Nu s-a semnalat HTA sau insuficiență renală.

Modificările renale sînt preponderent interstițiale cu infiltrat difuz sau mai frecvent nodular. În contrast cu boala Wegener și alte vasculite granulomatoase nu s-au observat leziuni glomerulare.

Tratamentul este identic cu cel al bolii Wegener.

b) Granulomatoza alergică (sindromul Churg-Strauss)

Granulomatoza alergică (GA) este o angeită granulomatoasă sistemică caracterizată prin granuloame eozinofile, crize de astm bronhic și eozinofilie periferică.

Boala a fost descrisă de Churg și Strauss în 1951. Necroza arteriolară de tip fibrinoid diferențiază granulomatoza alergică de granulomatoza

limfomatoidă şi o apropie din punct de vedere histologic de poliarterita nodoasă (PAN). Spre deosebire de aceasta din urmă, în granulomatoza alergică afectarea pulmonară este de regulă prezentă prin granuloame eozinofile şi crize de astm bronhic (Fauci şi colab., 1978).

Epidemiologie. Prevalenţa reală a GA nu este cunoscută. Boala afectează în mod egal ambele sexe (Rose, 1957).

Etiologia bolii nu este cunoscută.

Patogeneză. Unele asemănări morfologice şi clinice între GA şi poliarterita nodoasă sugerează că leziunile vasculare din GA sînt mediate prin complexe imune. Posibilitatea unei hipersensibilizări faţă de antigene necunoscute cu plămînul, principalul „organ de şoc", dar şi cu alte determinări (rinichi, sistem nervos central, prostată etc.), este atestată de crizele de astm bronhic, de eozinofilia periferică, de granuloamele sistemice. Granuloamele sînt formate din eozinofile şi celule epitelioide gigante şi sînt caracteristice bolii.

Tablou clinicobiologic. Debutul bolii poate fi acut sau insidios cu febră, astenie, atacuri de astm bronhic, tuse, dureri toracice, artralgii, purpură sau noduli subcutanaţi, polinevrită, crize convulsive şi uneori retenţie acută de urină prin afectarea prostatei. Tabloul clinic este dominat de afectarea pulmonară, constant prezentă în tot cursul bolii.

Examene complementare. Subiecţii cu GA prezintă anemie moderată şi leucocitoză cu eozinofilie importantă (peste 1 500 /mm³). VSH-ul şi fibrinogenul sînt crescute. Factorul reumatoid, celulele LE, AAN sînt absenţi. Examenul radiologic pulmonar pune în evidenţă infiltrate pulmonare bilaterale, fugace, fără adenopatie hilară sau cavităţi.

Diagnosticul pozitiv. La subiecţii cu atacuri de astm bronhic, infiltrate pulmonare fugace şi eozinofilie periferică, biopsia relevă angeită granulomatoasă cu eozinofile şi celule epitelioide gigante. Prezenţa leziunilor pulmonare este un element prerechizitoriu diagnosticului. Eozinofilia periferică este un semn constant.

Diagnosticul diferenţial se face cu alte granulomatoze pulmonare cu afectare renală (boala Wegener, granulomatoza limfomatoidă, sarcoidoza etc.) sau cu vasculite cu afectare pulmonară şi renală : PAN, LES, sindromul Goodpasture etc.

MANIFESTĂRILE RENALE

Frecvenţa şi gravitatea leziunilor renale în GA este redusă comparativ cu PAN sau cu boala Wegener. Leziunile renale sînt de tip glomerulonefrită focală necrozantă şi nefrită interstiţială cu eozinofile (Fauci şi colab., 1978; Hoekstra şi Fauci, 1980).

Determinarea renală se exprimă clinic prin hematurie, ocazional HTA şi, într-un număr redus de cazuri, insuficienţă renală cronică. Proteinuria este cel mai comun semn de afectare renală. Ocazional s-a semnalat sindrom nefrotic (Chumbley şi colab., 1977).

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul GA este mai bun comparativ cu PAN. Supravieţuirea, la 5 ani de la debut, în GA este de 25—42% faţă de 10% în PAN (Fauci şi colab., 1978).

Tratament. Formele medii şi uşoare de granulomatoză alergică se tratează cu Prednison 0,8—1 mg/kg/zi, zilnic, timp de 14—21 zile, după care doza se reduce cu 10% săptămînal. Doza de întreţinere este de 7,5—10 mg/zi, timp de 3—6 luni. Formele severe sînt tratate cu corticosteroizi şi Ciclofosfamidă asemănător bolii Wegener.

Bibliografie

BONE R. C., VERNON M., SOBONYA R. E., *Lymphomatoid granulomatosis*, Amer. J. Med., 1978, *65*, 709.

CHUMBLEY L. C., HARRISON E. G., DE REMES M. A., *Allergic granulomatosis and angeitis. Report and analysis of 30 cases*, Mayo Clin. Proc., 1977, *52*, 474.

FAUCI A. S.; HAYNES B. F., KATZ P., *The spectrum of vasculitis. Clinical, pathological, immunological and therapeutic considerations*, Ann. Int. Med., 1978, *89*, 660.

HOEKSTRA J. A., FAUCI A. S., *The granulomatous vasculitides*, Clin. Rheum. Dis., 1980, *6*, 373.

ISRAEL H. L., PATCHEFSKY A. S., SALDANA M. J., *Wegener's granulomatosis, lymphomatoid granulomatosis and benign lymphocytic angeitis and granulomatosis of lung. Recognition and treatment*, Ann. Int. Med., 1977, *87*, 691.

YONKER R. A., KATZ P., *Necrotizing granulomatous vasculitis with eosinophilic infiltrates limited to the prostate*, Amer. J. Med., 1984, *77*, 362.

E. RINICHIUL ÎN GRANULOMATOZA WEGENER

Granulomatoza Wegener este o colagenoză rară şi severă care aparţine vasculitelor sistemice şi care evoluează deseori cu glomerulonefrită şi insuficienţă renală progresivă asociată cu manifestări ale tractului respirator.

Boala se caracterizează prin triada: granuloame necrozante ale tractului respirator, angeită focală necrozantă generalizată şi glomerulită focală necrozantă (Dabbagh şi colab., 1982). Afecţiunea survine la orice vîrstă, dar mai ales peste 40—50 ani, fiind de două ori mai frecventă la bărbaţi.

Etiologia bolii este necunoscută, iar în patogeneză este posibil implicat un mecanism imunologic prin depunere de complexe imune, fără ca antigenul să fie cunoscut.

Tablou clinicobiologic. Granulomatoza Wegener debutează cu astenie, febră, anorexie, pierdere în greutate, artralgii şi manifestări respiratorii din partea tractului respirator superior şi inferior.

Afectarea căilor respiratorii superioare se traduce clinic prin rinită purulentă, sinuzită maxilară şi parasinuzită, uneori supuraţii, ulceraţii nazofaringiene şi perforaţia septului nazal (Fauci şi colab., 1978). Aceste semne se pot asocia cu otită sau cheratoconjunctivită şi se pot complica

cu infecţie secundară cu streptococul aureus. Afectarea pulmonară se manifestă prin tuse, hemoptizie şi dureri toracice difuze.

Mai pot fi afectate: tegumentele (în 50% din cazuri), prezentînd papule, vezicule, peteşii, ulceraţii necrotice, noduli subcutanaţi (Wolff şi colab., 1974); sistemul nervos central (25—50% din cazuri, cu nevrită craniană şi nevrite periferice); sistemul articular (artralgii în 60% din cazuri, de obicei discrete şi tranzitorii, rareori cu artrită). Afectarea cardiacă este mai rară, manifestîndu-se prin pericardită sau obstrucţie coronariană.

Pot surveni complicaţii tardive, cum ar fi: deformarea piramidei nazale, nasul „în şea", surditate sau cecitate.

Examenele complementare arată anemie moderată, leucocitoză cu eozinofilie în 10% din cazuri, trombocitoză, creşterea marcată a VSH, creşterea concentraţiei serice a proteinei C-reactive (Hind şi colab., 1984), factorul reumatoid pozitiv (50%), creşterea moderată a IgA şi IgG serice şi scăderea IgM. Grupul tisular HLA B8 ar mai fi frecvent la pacienţii care au boală Wegener (Antelin şi colab., 1983). Radiologic se pot evidenţia: sinuzita, eroziunile osoase ale piramidei nazale şi leziunile pulmonare (leziuni nodulare tranzitorii sau imagini cavitare).

Pentru diagnostic este importantă efectuarea biopsiei cutanate şi mucoase, iar în cazul în care acestea nu arată leziuni semnificative se poate efectua biopsia pulmonară sau renală.

MANIFESTĂRILE RENALE

Afectarea renală survine frecvent, aproximativ în 50—80% din cazuri, manifestîndu-se de obicei la cîteva săptămîni sau luni (1—7) de la debutul bolii de bază (Kuross şi colab., 1981; Donadio, 1984).

Morfopatologie. Granulomatoza Wegener se caracterizează prin leziuni de angeită necrozantă şi granulomatoasă în mucoasa nazală, la faţă şi orbite. În plus există determinări multiviscerale, îndeosebi la plămîni şi rinichi.

Macroscopic, rinichii sînt de volum normal sau uşor măriţi, cu microfocare la nivelul corticalei şi infarcte recente sau vechi.

Microscopic, leziunile nu sînt caracteristice. Se remarcă necroze fibrinoide focal-segmentare la nivelul glomerulilor ca şi la nivelul arteriolelor aferente şi a arterelor şi venelor interlobulare (fig. 3.13). Prezenţa leziunilor arteriolovenulare l-a determinat pe Wegener să considere acest sindrom ca o variantă a poliarteritei nodoase.

În spaţiile mezangiale glomerulare se produc fenomene de liză, iar în spaţiul Bowman se găsesc depozite de fibrină şi infiltrate leucocitare. Membrana bazală a capsulei este dezintegrată. Mai rar se pot observa leziuni de glomerulită extracapilară cu formarea de semilune epiteliale. Cu timpul glomerulii sînt înlocuiţi prin microgranuloame constituite din celule histiocitare, epiteliale şi celule gigante, care se extind şi periglomerular, constituind o periglomerulită granulomatoasă.

În imunofluorescenţă, s-a evidenţiat prezenţa de IgA, IgG, IgM şi C_3, sub formă de depozite granulare de-a lungul pereţilor capilari glomerulari, în mezangiu, dar şi în grosimea arteriolelor.

Scanned with OKEN Scanner

Semnele clinicobiologice sînt acelea ale unei glomerulonefrite cu hematurie asociată cu cilindri hematici şi proteinurie de intensitate variabilă. Hipertensiunea este rareori prezentă (pînă la 25 % din cazuri). Funcţia renală se deteriorează rapid şi progresiv. Uneori în decurs de cîteva zile de la debutul afectării renale se poate instala IRA.

Evoluţie şi prognostic. Remisiunea spontană a nefropatiei nu a fost relatată. În caz de remisiune terapeutică, proteinuria poate persista luni

Tabelul 3.3

Criterii clinicoevolutive în granulomatoza Wegener
(modificat după Fauci şi colab., 1983)

- *Stadiul activ*
  - — glomerulonefrita
  - — infiltrate pulmonare cavitare
  - — sinuzita, otita medie seroasă
  - — ulceraţii nazale sau bucale
  - — episclerita, vasculita cerebrală sau cutanată
  - — mononevrita, miozita, poliartropatia, artralgia
  - — febra
- *Remisiune parţială* (lipsa de progresiune a semnelor de activitate ale bolii)
  - — stabilizarea anomaliilor renale (funcţionale şi urinare)
  - — lipsa progresiunii sau tendinţa la rezoluţie a infiltratelor pulmonare
  - — absenţa agravării altor atingeri viscerale
- *Remisiune completă* (absenţa completă a semnelor de activitate ale bolii)
  - — sediment urinar stabilizat
  - — dispariţia completă a infiltratelor pulmonare sau cicatrizarea acestora
  - — lipsa semnelor inflamatorii sistemice (artralgii, febră ş.a.)

sau chiar ani de zile, în timp ce afectarea renală este complet inactivă. Înainte de aplicarea imunosupresoarelor şi corticosteroizilor, majoritatea bolnavilor decedau prin insuficienţă renală. Durata medie de supravieţuire fără tratament este în medie de 5 luni de la instalarea fenomenelor clinice de afectare renală, supravieţuirea la 1 an fiind sub 20 % din cazuri (Fauci şi colab., 1978; Striker şi colab., 1978; Pinching şi colab., 1983).

Criteriile clinice ale activităţii bolii au fost sistematizate de Fauci şi colab. (1983) (tabelul 3.3).

Tratament. Prognosticul sumbru al granulomatozei Wegener a fost considerabil ameliorat prin aplicarea imunosupresoarelor şi corticosteroizilor (Hind şi colab., 1983). Tratamentul imunosupresor este fundamental, ducînd în majoritatea cazurilor la stabilizarea şi ameliorarea progresivă a funcţiei renale.

Corticosteroizii pot produce remisiuni temporare, în special asupra manifestărilor extrarenale. Aplicarea corticoterapiei nu împiedică însă progresiunea afectării renale, ceea ce impune recomandarea unui tratament asociat cu Ciclofosfamidă (mai rar Azathioprină). Schema de tratament recomandabilă este următoarea (Norton şi colab., 1968; Raitt, 1974; Moorthy şi colab. 1977; Hind şi colab., 1984):

— *în tratamentul de atac* se administrează Prednison 60 mg/zi asociat cu Ciclofosfamidă (3 mg/kg/zi, fie pe cale orală, fie pe cale i.v., timp

de cîteva zile. La pacienţii sub 55 de ani se poate asocia şi Azathioprina 1 mg/kg/zi. În cazurile severe (cu proliferare extracapilară) se pot aplica şi cîteva şedinţe de plasmafereză. Tratamentul de întreţinere va fi continuat timp de cel puţin 12 luni administrîndu-se Prednison 5—15 mg/zi asociat fie cu Azathioprină (3 mg/kg/zi), fie cu Ciclofosfamidă (1 mg/kg/zi);

— *în stadiul de insuficienţă renală cronică* se va aplica hemodializa cronică, recomandîndu-se continuarea terapiei imunosupresive. Aceasta va fi administrată în doze care vor fi scăzute lent progresiv, pînă la întreruperea terapiei. La aceşti bolnavi se poate aplica cu succes transplantarea renală (Kuross şi colab., 1981; Antelin şi colab., 1983; Donadio, 1984).

Bibliografie

ANTELIN C., RAHBAR K., HIRBEC G., *La maladie de Wegener*, Méd. Hyg., 1983, *41*, 633.

BRUN C., OLSEN S., *Atlas of Renal Biopsy*, Munksgaard — W. B. Saunders, Copenhagen-Philadelphia, 1981, p. 90.

DABBAGH S., CHEVALIER R. L., STURGILL B. C., *Prolonged anuria and aortic insufficiency in a child with Wegener's granulomatosis*, Clin. Nephrol., 1982, *17*, 155.

DONADIO J. V. jr., *Vasculitis*, în: *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. I, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 698.

FANG L. S., *Nephrology*, McGraw Hill, New York, 1983, p. 150.

FAUCI A. S., HAYNES B. F., KATZ P., *The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations*, Ann. Intern. Med., 1978, *89*, 660.

FAUCI A. S., HAYNES B. F., KATZ P., WOLFF S. M., *Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years*, Ann. Intern. Med., 1983, *98*, 76.

GEORGESCU L., *Diagnosticul bolilor renale prin puncţie-biopsie*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.

HIND C. R. K., PARASKEWAKOU H., LOCKWOOD C. M., EVANS D. J., PETERS D. K., REES A. J., *Prognosis after immunosuppression of patients of crescentic nephritis requiring dialysis*, Lancet, 1983, *1*, 263.

HIND C. R. K., WINEARLS, C. G., LOCKWOOD C. M., REES A. J., PEDYS M. B., *Objective monitoring of activity in Wegener's granulomatosis by measurement of serum C-reactive protein concentration*, Clin. Nephrol., 1984, *21*, 341.

KUROSS S., DAVIN T., KJELLSTRAND C. M., *Wegener's granulomatosis with severe renal failure: clinical course and results of dialysis and transplantation*, Clin. Nephrol., 1981, *16*, 172.

MOORTHY A. V., CHESNEY E. W., SEGAR W. E., GROSHONG T., *Wegener's granulomatosis in childhood. Prolonged survival following cytotoxic therapy*, J. Pediatr., 1977, *91*, 616.

NORTON W. L., SUKI W., STRUNK S., *Combined corticosteroid and azathioprine therapy in two patients with Wegener's granulomatosis*, Arch. intern. med., 1968, *121*, 554.

PINCHING A. J. şi colab., *Wegener's granulomatosis. Observations on 18 patients with severe renal disease*, Quart. J. Med., 1983, *52*, 435.

RAITT J. W., *Wegener's granulomatosis. Treatment with cytotoxic agents and adrenocorticoids*, Ann. Intern. Med., 1974, *74*, 344.

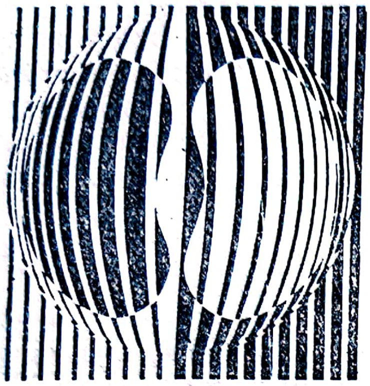
STRIKER G. E., QUADRACCI L. J., CUTLER R. E., *Use and Interpretation of Renal Biopsy*, W. B. Saunders, Philadelphia, 1978, p. 253.

WOLFF S. M., FAUCI A. S., HORN R. G., DALE D. C., *Wegener's granulomatosis*, Ann. Intern. Med., 1974, *81*, 513.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 4

RINICHIUL



în bolile infecțioase

A. RINICHIUL ÎN INFECȚIILE BACTERIENE

Interesarea rinichiului în cursul bolilor infecțioase bacteriene este cunoscută de mai multă vreme de clinicieni, fiind acceptată pentru multe boli ca o eventualitate comună. Mai puțin cunoscute au fost mecanismele prin care se realizează afectarea acestui organ. Participarea rinichiului în desfășurarea procesului infecțios se explică prin rolul care-i revine în eliminarea unor toxine și bacterii, în cursul septicemiilor și a altor boli sistemice, precum și prin caracterul intim care se realizează cu o cantitate imensă de sînge, filtrată într-o unitate de timp prin rinichi, și care îl pune în contact nemijlocit cu antigenele microbiene. Se cunosc mai multe mecanisme de realizare a leziunilor renale.

Astfel, în infecțiile sistemice, rinichiul poate fi lezat direct prin invazia cu agenți patogeni, așa cum se întîmplă în leptospiroză, unde rinichiul apare la examenul biopsic „burat" de leptospire. Inducerea de leziuni renale se realizează în mod direct și prin exotoxinele unor germeni, așa cum se întîmplă în difterie și în gangrena gazoasă. Rinichiul mai poate fi afectat direct prin embolii septice în septicemii și alte boli sistemice cu efecte supurative.

O modalitate frecventă a leziunilor renale este mecanismul imunologic umoral, prin formarea de anticorpi față de membrana bazală glomerulară și respectiv, tubulară, modificată prin acțiunea microbiană sau prin formarea și depunerea, în capilarele glomerulare, de complexe imune. Multe glomerulonefrite care apar în cazul bolilor bacteriene reprezintă aspecte demonstrative de „boală a complexelor imune". Exemple : în scarlatină și în alte infecții streptococice, endocardite, lepră etc.

Rinichiul mai poate fi afectat sub forma unei insuficiențe renale acute în cadrul sindromului de coagulare intravasculară diseminată (CID) sau, în mod mecanic, printr-o hemoliză bruscă, ori în șocul septic sau toxic prin producerea necrozei tubulare acute (acțiune mixtă : direct prin exotoxine, prin anoxie și tulburări metabolice). Exemple : sindromul toxicoseptic stafilococic și sindromul hemolitic-uremic (care apare în unele septicemii grave, în holeră, dizenterie).

În afară de gravitatea tabloului clinic de suferință renală, în faza acută, o deosebită atenție necesită urmărirea îndelungată a formelor fără manifestare clinică evidentă, ținînd seama de posibilitățile patologice îndepărtate, printr-o evoluție lentă cronică.

Profilaxia insuficienței renale cronice se realizează îndeosebi prin depistarea precoce a acestor leziuni renale acute și tratamentul lor consecvent, în cursul infecțiilor bacteriene respective.

Scanned with OKEN Scanner

a) Boli bacteriene produse de streptococii din grupul A (betahemolitici)

Streptococii din grupul A (betahemolitici) determină numeroase și variate boli, dintre care : angine, scarlatină, erizipel, septicemii (puerperale), infecții cutanate (impetigo, piodermite), infecții ale plăgilor, celulite, otite, mastoidite, pneumonii, afectează frecvent omul în decursul existenței sale. Incidența ridicată a acestor boli se explică prin marea răspîndire a acestor streptococi cu circa 70 de serotipuri, prin existența mai multor porți de intrare în organism și prin receptivitatea și reactivitatea variată a organismelor umane expuse. Se apreciază că circa 90% din bolile streptococice umane sînt determinate de streptococii betahemolitici.

Epidemiologie. Bolile streptococice produse de streptococii din grupul A sînt foarte răspîndite în zonele temperate, sub formă endemoepidemică, precum și în zonele subtropicale, mai rar în zonele tropicale. Toate bolile mai sus-amintite pe care le produc continuă să apară cu o mare frecvență, fiind implicate și în determinarea glomerulonefritei acute difuze (GNA) și a reumatismului articular acut (RAA), boli poststreptococice, de o mare importanță pentru sănătatea publică.

În ultimele 4—5 decenii, bolile streptococice au suferit unele schimbări, în sensul benignizării clinice a scarlatinei și a unei scăderi a incidenței celor două boli poststreptococice : GNA și RAA. Aceste aspecte tre[illegible] însă considerate numai ca manifestări schimbătoare, dar nu c[illegible] real al infecțiilor streptococice, care continuă să determine o m[illegible] considerabilă, neputînd fi decît parțial controlate prin mijloacele actu[illegible]. Schimbările citate se datoresc, în parte, fluctuațiilor cunoscute, secul[illegible] în severitatea acestor infecții, ameliorării condițiilor social-econo[illegible] modificării reactogenității organismului uman, cît și antibioticelor și a programelor actuale de control medical (Voiculescu, 1976 ; Dragomirescu și colab., 1977).

În același timp însă, toate serotipurile de streptococi își păstrează capacitatea lor nefritogenă și reumatogenă, încît nici o relaxare în supravegherea și controlul acestor infecții nu este de conceput, ci, dimpotrivă, o asistență susținută și diferențiată în continuare, în funcție de noile condiții (Voiculescu, 1976 ; Dragomirescu și colab., 1977).

Etiologie. Agentul cel mai reprezentativ al grupei A (streptococi betahemolitici) este *Streptococcus pyogenes*, cu circa 70 de serotipuri, distincte între ele atît prin proprietățile patogene, cît și prin cele epidemiologice de răspîndire temporală și geografică. Betahemoliza constituie o caracteristică a acestor streptococi, la care se adaugă un bogat echipament patogenic constînd din mai multe produse extracelulare : toxina eritrogenică (responsabilă de erupția și fenomenele toxice ale scarlatinei), streptolizinele S și O (responsabile de betahemoliză), proteinaza, streptokinaza, hialuronidaza, dezoxiribonucleaza (streptodornaza), leucocidina și alte toxine (nefrotoxina, toxina cardiohepatică etc.) (Ginsburg, 1972). Aceste dotări cu toxine și enzime variază după serotipuri, ceea ce le conferă calități patogenice variate.

a) Boli bacteriene produse de streptococii din grupul A (betahemolitici)

Streptococii din grupul A (betahemolitici) determină numeroase și variate boli, dintre care: angine, scarlatină, erizipel, septicemii (puerperale), infecții cutanate (impetigo, piodermite), infecții ale plăgilor, celulite, otite, mastoidite, pneumonii, afectează frecvent omul în decursul existenței sale. Incidența ridicată a acestor boli se explică prin marea răspîndire a acestor streptococi cu circa 70 de serotipuri, prin existența mai multor porți de intrare în organism și prin receptivitatea și reactivitatea variată a organismelor umane expuse. Se apreciază că circa 90% din bolile streptococice umane sînt determinate de streptococii betahemolitici.

Epidemiologie. Bolile streptococice produse de streptococii din grupul A sînt foarte răspîndite în zonele temperate, sub formă endemoepidemică, precum și în zonele subtropicale, mai rar în zonele tropicale. Toate bolile mai sus-amintite pe care le produc continuă să apară cu o mare frecvență, fiind implicate și în determinarea glomerulonefritei acute difuze (GNA) și a reumatismului articular acut (RAA), boli poststreptococice, de o mare importanță pentru sănătatea publică.

În ultimele 4—5 decenii, bolile streptococice au suferit unele schimbări, în sensul benignizării clinice a scarlatinei și a unei scăderi a incidenței celor două boli poststreptococice: GNA și RAA. Aceste aspecte trebuie însă considerate numai ca manifestări schimbătoare, dar nu ca un decli[n] real al infecțiilor streptococice, care continuă să determine o morbidita[te] considerabilă, neputînd fi decît parțial controlate prin mijloacele actua[le]. Schimbările citate se datoresc, în parte, fluctuațiilor cunoscute, secul[are] în severitatea acestor infecții, ameliorării condițiilor social-econo[mice], modificării reactogenității organismului uman, cît și antibioticelor și a programelor actuale de control medical (Voiculescu, 1976; Dragomirescu și colab., 1977).

În același timp însă, toate serotipurile de streptococi își păstrează capacitatea lor nefritogenă și reumatogenă, încît nici o relaxare în supravegherea și controlul acestor infecții nu este de conceput, ci, dimpotrivă, o asistență susținută și diferențiată în continuare, în funcție de noile condiții (Voiculescu, 1976; Dragomirescu și colab., 1977).

Etiologie. Agentul cel mai reprezentativ al grupei A (streptococi betahemolitici) este *Streptococcus pyogenes*, cu circa 70 de serotipuri, distincte între ele atît prin proprietățile patogene, cît și prin cele epidemiologice de răspîndire temporală și geografică. Betahemoliza constituie o caracteristică a acestor streptococi, la care se adaugă un bogat echipament patogenic constînd din mai multe produse extracelulare: toxina eritrogenică (responsabilă de erupția și fenomenele toxice ale scarlatinei), streptolizinele S și O (responsabile de betahemoliză), proteinaza, streptokinaza, hialuronidaza, dezoxiribonucleaza (streptodornaza), leucocidina și alte toxine (nefrotoxina, toxina cardiohepatică etc.) (Ginsburg, 1972). Aceste dotări cu toxine și enzime variază după serotipuri, ceea ce le conferă calități patogenice variate.

Scanned with OKEN Scanner

Patogeneza infecţiilor cu streptococ din grupa A este complexă, mai mulţi factori intervenind în acest proces.

Calităţile patogenice ale streptococilor reprezintă un factor important, decis de echipamentul lor toxic şi enzimatic. Există cel puţin douăzeci de astfel de produse extracelulare cu care serotipurile sînt dotate în mod diferit. Astfel unele serotipuri sînt mai nefritogene decît celelalte şi anume : serotipurile 2, 4, 12, 49, 52, 53, 55, 59, 60, 61. În cazul infecţiilor cutanate streptococice (impetigo, piodermite), se întîlnesc mai frecvent serotipurile nefritogene : 2, 49, 55, 57, 60. Prevalenţa minimă de glomerulonefrită acută, după infecţia cu tipul 49, este de 12% din cazuri (Anthony, 1969). Unele serotipuri sînt mai intens producătoare de exotoxină eritrogenă şi deci mai „scarlatinogene" decît altele, în timp ce sensibilizarea organismului la proteinele streptococice şi apariţia reumatismului articular acut se realizează cu orice tip de streptococ. După unii autori, malignitatea epidemiilor de scarlatină ţine nu atît de capacitatea lor toxigenică, cît de puterea invazivă şi piogenică a serotipurilor de streptococi. Producţia de toxină eritrogenă este mediată de bacteriofagi (Zabriskie, 1964).

Starea de receptivitate şi reactivitate a organismului faţă de diferitele toxine, enzime şi antigene streptococice intervine de asemenea şi complică enorm mecanismul patogenetic şi polimorfismul tablourilor clinice ale infecţiilor stafilococice, printr-un răspuns imunologic care variază cu vîrsta, modul de infecţie şi durata stimulului antigenic.

Studiul anticorpilor diferenţiază purtătorii sănătoşi de streptococ (la care anticorpii sînt absenţi) de bolnavi (la care anticorpii sînt prezenţi) (Mihalcu, 1977).

Faţă de toxina eritrogenă a streptococilor, organismul reacţionează prin formarea de anticorpi antitoxici, rezultînd imunitate antitoxică (antiscarlatinoasă). Faţă de streptolizina O, organismul reacţionează prin formarea de antistreptolizine O (anticorpii ASLO) care încep să crească din a doua săptămînă de boală, atingînd titrul maxim în săptămînile a 3-a şi a 4-a la 80% din pacienţii netrataţi cu penicilină. Un titru crescut care se menţine ridică suspiciunea apariţiei RAA ori GNA.

Pacienţii cu angină streptococică, netrataţi cu antibiotice, prezintă un răspuns serologic la unul din antigenele streptococice în 95%—100% din cazuri, cu o creştere a titrului de 4 ori, în timp ce numai 40% din pacienţii trataţi cu penicilină realizează o astfel de creştere a titrului (Peter şi Smith, 1977).

Anticorpii apar, de asemenea, şi faţă de celelalte produse streptococice (cu excepţia streptolizinei S care nu este antigenică). După Dillon şi Reeves (1974), anticorpii faţă de dezoxiribonuclează sînt un martor sensibil faţă de o infecţie streptococică cutanată cu piodermită şi glomerulonefrită acută.

Organismul acţionează prin anticorpi şi faţă de antigenele celulare (corpusculare) ale streptococilor : proteina M şi polizaharidul specific de grup — anticorpi care se întîlnesc mai des la pacienţii cu reumatism şi atingere cardiacă poststreptococică. Proteinele M sînt însă mai slab imunogenice, ceea ce explică rezultatele nesatisfăcătoare obţinute cu acestea în producerea unui vaccin antistreptococic. În plus, proteinele M pot induce totodată şi o stare de hipersensibilitate întîrziată, datorită unor

înrudiri antigenice între membrana sarcolemică a miofibrilelor și antigenele streptococice, care creează reacții încrucișate și risc de RAA prin vaccinul streptococic administrat (Mihalcu, 1977).

Este posibil însă ca, prin înaintarea în vîrstă și prin infecții repetate, să se obțină în mod natural un grad (imperfect) de imunitate antibacteriană. Penicilinoterapia poate însă avorta și acest răspuns imunologic.

Pe lîngă răspunsul imun primar, antitoxic și antimicrobian, unele organisme-gazdă reacționează față de infecția streptococică prin crearea unei stări de hipersensibilitate ce dezvoltă stări imunopatologice manifestate clinic prin : reumatism articular acut, glomerulonefrite acute ori eritem nodos. Este posibil ca, la baza acestor manifestări clinice, să intervină o determinantă genetică, care ar putea explica răspunsurile inegale ale organismelor-gazdă și apariția acestor manifestări poststreptococice numai la o proporție redusă dintre cei infectați.

În mecanismul acestor complicații poststreptococice care apar tardiv, după o perioadă de latență de la infecția acută streptococică, se admite că intervin cel puțin două tipuri de reacții imunopatologice :

— dezvoltarea unei reacții autoimune prin formarea de autoanticorpi față de membrana bazală glomerulară (alterată prin infecția streptococică ?). Experimentări pe animal au pus în evidență o reacție imunologică încrucișată între membrana bazală a glomerulilor și antigenul de suprafață a streptococilor betahemolitici, în producerea glomerulonefritei acute. De asemenea, în producerea afectărilor cardiace din reumatismul acut poststreptococic, s-au pus în evidență apariția de anticorpi, prin reacții încrucișate, față de fibrele miocardice (dată fiind înrudirea dintre antigenele streptococice și structura miofribrilelor ;

— formarea de complexe imune (antigen + anticorp) și depunerea lor în glomerulii renali, cu dezvoltarea unei reacții inflamatorii, rezultînd o nefrită similară cu acea din boala serului (model de boală a complexelor imune).

Este probabil că, în producerea acestor manifestări poststreptococice, intervin ambele mecanisme și s-ar putea ca mecanismul autoimun să intervină în menținerea și cronicizarea acestor manifestări imunopatologice poststreptococice.

Patogeneza infecțiilor streptococice este deci complexă și, pe lîngă calitățile patogenice ale streptococilor, aceștia pot determina, în funcție de receptivitatea și reactivitatea organismelor infectate, variate manifestări patologice, astfel :

— scarlatina la persoane lipsite de imunitate antitoxică ;

— angine, otite, septicemii etc. la persoane lipsite de imunitate antibacteriană ;

— boli cu substrat patogenic imunologic (RAA și GN, erizipel, eritem nodos etc.) la persoanele sensibilizate față de antigenele streptococice.

Tablourile clinice determinate de streptococi sînt reprezentate de :

— angina streptococică, febrilă, de tip eritematos, sau cu exsudat pultaceu ;

— scarlatina, cu angină, exantem caracteristic (eritem punctat cu micropapule), limbă caracteristică, grade variate de toxemie şi complicaţii variate toxice, septice şi alergice;

— infecţii tegumentare şi ale ţesutului conjunctiv subcutanat: erizipel, ectime, impetigo, celulită, flegmoane, infecţii ale plăgilor etc.;

— otite, mastoidite, sinusite, adenoidite;

— boli sistemice: septicemie, endocardită;

— diferite localizări organice şi tisulare: pneumonie, empiem pleural, meningită purulentă, pericardită, peritonită; infecţii genitale feminine (metrite, anexite); nefrite, pielite, artrită, osteomielită;

— boli poststreptococice: RAA, GN, eritem nodos.

Diagnosticul streptocociilor se bazează pe datele clinice, caracteristice fiecărei manifestări streptococice, pe datele epidemiologice şi pe cele de laborator. Metodele de laborator sînt indispensabile pentru un diagnostic corect şi conducerea tratamentului şi constă din:

— punerea în evidenţă a streptococilor betahemolitici prin frotiuri şi culturi. Betahemoliza, deşi în practică este satisfăcătoare, nu este suficientă pentru diferenţierea SH din grupa A de unii streptococi din grupele B, C şi D, care pot produce betahemoliză. Testul cu bacitracină, imunofluorescenţa, tiparea serologică sînt instructive, de asemenea;

— teste serologice: ASLO şi teste pentru alţi anticorpi, dozarea complementului seric (în suspiciune de GNA), VSH, electroforeză.

MANIFESTĂRILE RENALE

În cursul bolilor produse de streptococii betahemolitici (SH), leziunile renale sînt frecvente şi variate ca mecanisme de producere şi ca gravitate. Aşa cum s-a arătat în secţiunea de patogeneză, în determinarea acestor manifestări intervin anumite capacităţi patogenice ale SH, unele tipuri fiind mai nefritogene decît altele (în special 2, 4, 12, 49, 55, 56, 60). Aceste tipuri pot realiza uneori epidemii de nefrită cu caracter regional şi adesea repetate, în anumite teritorii (de exemplu, cele cinci epidemii succesive de tip 55 din Trinidad) (Theo Poon King şi colab., 1973). În determinismul manifestărilor renale streptococice, intervin deseori precumpănitor receptivitatea şi reactogenitatea organismului-gazdă.

Nefrita iniţială, care apare în scarlatină şi constă din oligurie, proteinurie, hematurie microscopică discretă şi cilindrurie, este rezultatul acţiunii toxinei streptococice. Afectarea renală este trecătoare şi fără urmări, durînd numai în faza iniţială, de toxemie, a bolii.

Aspectul clinic este uneori de glomerulonefrită în focar, cu caracter pasager şi fără consecinţe.

Glomerulonefrita acută difuză

De apariţie tardivă (poststreptococică), GNA constituie o complicaţie majoră şi frecventă a oricărei infecţii cu SH, dar în special a cazurilor de angină, scarlatină şi infecţii cutanate (impetigo, piodermite, erizipel).

Numeroase observații clinice, experimentale și imunologice au condus la concluzia că glomerulonefrita acută poststreptococică are la bază un mecanism imunologic, încadrîndu-se în boala complexelor imune (Zabriskie și colab., 1982). GNA apare după o perioadă de latență de 14—25 zile de la boala acută, iar frecvența cu care apare ține de serotipurile de SH în cauză (cele nefritogene în special) și de reactivitatea organismului-gazdă.

Tratamentul antimicrobian împiedică prea puțin dezvoltarea acestei nefropatii (decît numai dacă este aplicat foarte precoce). De reținut că infecții aparent minore clinic (angine, piodermite, scarlatine) pot fi urmate de glomerulonefrite severe, cu aceeași frecvență ca și după infecțiile grave streptococice.

Patogeneza GNA a constituit obiectul unor multiple cercetări și discuții (Dragomirescu și colab., 1977; Zabriskie și colab., 1982; Arion și colab., 1981). Două tipuri de mecanisme imune se consideră a fi implicate în determinarea acestei boli poststreptococice:

— Producerea de anticorpi față de membrana bazală a glomerulilor renali, printr-o reacție imunologică încrucișată între membrana bazală glomerulară și antigenele de suprafață ale streptococului (autoimunopatie). Este posibil ca mecanismul autoimun să intervină în menținerea și cronicizarea GNA.

— Formarea de complexe imune (antigen streptococic + anticorpi IgG și globulina beta-1 C), care la început sînt circulante, apoi sînt captate de rinichi, datorită microcirculației renale abundente, și se așează sub formă de depozite pe membrana glomerulară a acestuia. Consecințele sînt cele caracteristice tipului de boală a complexelor imune, cu activarea complementului și producerea secundară de leziuni capilare și inflamatorii difuze în tot parenchimul renal. Ca urmare, suprafața glomerulară de filtrare renală se reduce considerabil, rezultînd aspectele fiziopatologice caracteristice glomerulonefritei acute difuze, cu modificarea probelor funcționale renale, în sensul scăderii *clearance*-ului creatininei endogene, a eliminării de apă și Na etc.

Tablou clinic. Insuficiența de filtrare astfel rezultată se traduce prin sindroamele cunoscute: sindromul edematos (retenție hidrosalină), umoral (retenție azotată), urinar (oligurie cu proteinurie, hematurie și cilindrurie) și respectiv de supraîncărcare cardiovasculară (hipertensiune arterială, semne de insuficiență cardiacă).

Diagnosticul se pune pe baza datelor clinice, completate cu cele de laborator: SH prezent și markeri serologici (ASLO etc.), dozarea complementului seric, VSH-ul, fibrinogenul, ionograma, azotemia, probele funcționale renale, ECG etc.

Evoluția GNA se face uzual spre vindecare (evoluție autolimitată), prin eliminarea treptată a complexelor imune circulante și reluarea funcției renale.

Evoluția spre cronicizare constituie o altă eventualitate, considerată mult timp ca frecventă. Astfel, un studiu de lungă durată, efectuat de Baldwin și colab. (1974), a arătat un grad înalt de cronicizare în cazurile de GNA sporadice. În contrast cu aceste date, există alte cercetări din

care rezultă că trecerea spre cronicizare a GNA constituie o eventualitate rară. Astfel Perlman şi colab. (1965) n-au constatat nici un caz de cronicizare la 61 pacienţi care au avut GNA şi au fost urmăriţi timp de 10 ani. În acelaşi sens pledează şi un alt studiu mai recent făcut de Porter şi colab. (1978), care la 760 pacienţi urmăriţi timp de 2—6 ani, după glomerulonefrită acută, au constatat o incidenţă scăzută de cronicizare : numai 1,8% din foştii pacienţi au mai rămas cu anomalii persistente minore şi 1,4% cu hipertensiune (din care unul singur cu azotemie crescută). Alţi 8% din foştii pacienţi au prezentat tulburări care au dispărut complet în cursul urmăririi.

Se consideră că glomerulonefrita acută se dezvoltă mai frecvent, după GNA streptococică, la persoanele adulte în vîrstă (Kurtzman, 1978), decît la copii la care recuperarea este posibilă mult mai frecvent. Important este şi statusul renal înainte de infecţia streptococică (care ar trebui cunoscut înainte de a se atribui cronicizarea leziunii renale glomerulonefritei acute poststreptococice).

Tendinţa actuală este de a se considera că majoritatea covîrşitoare a cazurilor de glomerulonefrită acută poststreptococică se vindecă fără sechele (cu condiţia să nu existe o suferinţă renală preexistentă) (Kurtzman, 1978).

Discuţii a provocat şi posibilitatea prevenirii glomerulonefritei acute prin penicilinoterapie. Mulţi autori neagă orice efect preventiv al penicilinei asupra dezvoltării GNA (intrainfecţioase), constatate în 5,1% din cazuri, procent care nu este departe de 6,4%, constatat înainte de introducerea penicilinoterapiei (Dragomirescu şi colab., 1977). Aceeaşi minimă diferenţă între cazurile tratate (4,9%) şi cele netratate (5,8%) a fost constatată şi de Kelemen şi Lorincz (citaţi de Voiculescu, 1976). Este posibil ca raritatea şi evoluţia favorabilă actuală a glomerulonefritei poststreptococice să se datoreze mai mult benignizării spontane a scarlatinei, decît penicilinoterapiei.

Pe de altă parte, comparaţia cu trecutul mai îndepărtat al scarlatinei ne îndreptăţeşte să admitem şi un efect de reducere a riscului de GNA prin penicilinoterapie.

Deşi **prognosticul** îndepărtat al GNA poststreptococice apare astăzi favorabil, noi cercetări de control de lungă continuitate sînt necesare, ca şi un grad de prudenţă faţă de fluctuaţiile de-a lungul anilor în severitatea infecţiilor streptococice.

Tratament. Penicilina constituie tratamentul de bază, eficace, al infecţiilor cu streptococ betahemolitic (care a rămas constant sensibil la penicilină, de peste 40 ani) şi se efectuează cu penicilina G (parenteral), penicilina V (oral) ori cu dibenzatin-penicilina G. Durata uzuală a tratamentului : 10 zile. În cazuri cu risc de reinfecţii ori de complicaţii reumatice, se fac cure prelungite cu dibenzatin-penicilină (luni ori ani).

Penicilinoterapia precoce scurtează evoluţia bolii, previne ori reduce complicaţiile septice şi previne ori reduce riscul de GNA şi RAA.

În cazuri de sensibilizare la penicilină, eritromicina este antibioticul de elecţie. Tetraciclina şi sulfamidele sînt ineficace şi nu sînt indicate (tulpini rezistente).

În cazul glomerulonefritei, se urmărește îndepărtarea rapidă de antigenul streptococic, prin penicilinoterapie, începută cît mai precoce și apoi prelungită.

Profilaxia GNA se face cu penicilină în tratament cronic (injecții periodice de benzatin-penicilină G sau penicilină V pe cale orală). Eritromicina se utilizează la cei cu intoleranță la penicilină.

Nu există un vaccin antistreptococic în uz, iar profilaxia cu anatoxină scarlatinoasă a fost demult abandonată.

b) Boli bacteriene produse de streptococi din alte grupe

Pe lîngă streptococii din grupa A, cercetările clinicoepidemiologice și de laborator au pus în evidență importanța pentru patogenia umană a altor grupe de streptococi:

— streptococii din grupul B, cum este *Streptococcus agalactiae*, agent al mastitei bovideelor și agent frecvent al infecțiilor genitale la femeie (20—30%) și a unor grave îmbolnăviri neonatale: septicemii, meningite și pneumonii cu letalitate mare (50%);

— streptococii din grupul C, uzual patogeni pentru animale (provoacă mastite la bovidee), dar care, prin *Str. zooepidemicus* din laptele contaminat, determină și la om angine și nefrite (streptococ nefritogen);

— streptococii din grupul D, ce cuprind enterococii, cu mai multe specii și variante: *Str. faecalis*, *Str. faecium* etc., agenți ai unor infecții dificil de tratat;

— streptococii din grupul G, ce produc, uneori, angine.

Str. zooepidemicus (grupul C) posedă o endostreptosină, care este un antigen citoplasmic, considerat responsabil de dezvoltarea glomerulonefritei acute poststreptococice (anticorpii specifici apar față de acest antigen).

Caracterul nefritogen al acestui streptococ a fost demonstrat pentru prima dată de cercetătorii români (Duca și colab.) în 1969. Ei au descris o epidemie cu 85 pacienți care, după ce au consumat lapte nepasteurizat, au făcut limfadenite cervicale. Dintre aceștia, 1/3 au dezvoltat glomerulonefrite acute; streptococul a fost izolat din ganglioni și din lapte.

Aceste constatări au fost confirmate și în Anglia de Barnham și colab. (1983).

Streptococii aparținînd celorlalte grupuri, dintre care numai unii sînt patogeni pentru om, sînt mai rar implicați în producerea de nefropatii.

Bibliografie

ANTHONY B. F. et al., *Attack rates of acute nephritis after type 49 streptococcal infection of the skin*, J. Clin. Invest., 1969, *48*, 1697.

ARION C., DRAGOMIR D. V., POPESCU I., *Glomerulonefrita acută poststreptococică*, Pediatria, 1981, **XXX**, *2*, 125.

BALDWIN D. S. et al., *The long-term course of post-streptococcal glomerulonephritis*, Ann. Intern. Med., 1974, *80*, 342.
BARNHAM M. et. al., *Nephritis caused by Str. Zoo-epidemicus*, Lancet, 1983, *1*, 945.
CHESNEY R. et al., *Renal manifestations of the staphylococcal toxic shock syndrome*, Amer. J. Med., 1981, *71*, 583.
DRAGOMIRESCU M. şi colab., *Noi coordonate în patogenia nefropatiei post-streptococice*, Bacteriol. (Buc.), 1977, **XXII**, *1*, 47.
DILLON H. C., REEVES M., *Streptococcal immune response in nephritis after skin infection*, Amer. J. Med., 1974, *56*, 333.
DRUMMOND K., *Hemolytic-uremic syndrome, then and now*, New Engl. J. Med., 1985, *312*, 114.
DUCA E. şi colab., *A new nephritogenic Streptococcus*, J. Hyg. Camb., 1969, *67*, 691.
GINSBURG I., *Mechanism of cell and tissue injury induced by group A streptococi. Relation to poststreptococcic sequelae*, J. Infect. Dis., 1972, *126*, 294.
KURTZMAN N., *Does acute poststreptococcal glomerulonephritis lead to chronic renal disease*, New Engl. J. Med., 1978, *298*, 794.
KELEMEN L. şi colab., *Aspecte actuale, clinice şi terapeutice ale scarlatinei*, Viaţa Med., 1968, **XV**, *6*,381
MIHALCU F., *Date actuale asupra etiologiei şi epidermiologiei infecţii streptococice*, Viaţa Med. 1977, **XXIV**, *5*, 221.
PERLMAN L. V. et al., *Poststreptococcal glomerulonephritis: a ten-year follow-up of an epidemic*, JAMA, 1965, *194*, 63.
PETER G., SMITH A., *Group A streptococcal infections of the skin and pharynx*, New Engl. J. Med., 1977, *297*, 311.
PORTER E. et al., *Clinical healing two to six years after poststreptococcal glomerulonephritis in Trinidad*, New Engl. J. Med., 1978, *298*, 767.
SHORT C., MALLICK N., *Renal manifestations of systemic disorders*, Practitioner, 1981, *221*, 997.
THEO POON KING et al., *Epidemic acute nephritis with M type 55 streptococci in Trinidad*, Lancet, 1973, *I*, 475.
VILLAREAL H. et al., *Post-bacterial glomerulonephritis*, în: *Clinical Immunology of the Kidney* (J. Zabriskie et al.), Wiley and sons, N. Y., 1982.
VOICULESCU M., *Infecţiile streptococice: declin ori manifestări schimbătoare?* Viaţa Med., 1976, **XXIII**, *9*, 257.
ZABRISKIE S. B., *The role of temperate bacteriophage in production of erythrogenic toxin by group A streptococci*, J. Exp. Med., 1964, *119*, 761.
ZABRISKIE J. et. al., *Clinical Immunology of the Kidney*, Chap. 9: *Post-bacterial glomerulonephritis*, J. Wiley and sons, New York, 1982.

c) Rinichiul în endocardita infecţioasă

Manifestările renale sînt o constatare frecventă în endocardita infecţioasă subacută, survenind mai rar în endocardita acută.

Endocardita infecţioasă apare frecvent la bolnavi cu diverse cardiopatii valvulare (reumatismale, congenitale, aterosclerotice etc.). Factorii etiologici sînt reprezentaţi în primul rînd de bacteriemia cu agenţi susceptibili care determină boala în prezenţa unor factori favorizanţi (arsuri, implant de pacemaker, intervenţii chirurgicale cardiovasculare, utilizare prelungită de catetere i.v. ş.a.). Mai rareori endocardita survine pe valve cardiace intacte.

Tablou clinicobiologic. În endocardita subacută debutul este caracterizat prin manifestările generale ale infecţiei: subfebrilităţi, oboseală, anorexie, fatigabilitate, pierdere în greutate, somnolenţă, putînd simula diverse boli (gripa, tuberculoza, reumatismul articular acut, febra tifoidă etc.). Alteori debutul este reprezentat de unele complicaţii (embolii, tulburări imunologice).

Cele mai caracteristice semne sînt : *febra* de tip și evoluție variabile, de obicei persistentă, însoțită de frisoane în forma acută, și *anemia* care determină paloarea marcată a tegumentelor și mucoaselor. Aceste semne sînt sugestive pentru endocardita infecțioasă la bolnavi cu sufluri cardiace. În plus, apar, într-un procent mai redus decît înainte de epoca antibiotică o serie de *manifestări periferice*, care au fost considerate drept „clasice" : peteșii, hemoragii subunghiale, noduli Osler, leziuni maculare Janeway, degete hipocratice, peteșii conjunctivale sau scleroretiniene, exsudate în formă de vată la nivelul retinei (pete Roth) și splenomegalie.

Mai rareori pot apărea și alte semne : frecătură pericardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, tulburări de ritm ale inimii, tusea, artrita și durerile osoase.

Examene complementare. Investigațiile curente de laborator arată creșterea VSH, anemie cu caracter infecțios, leucocitoză moderată, rareori trombocitopenie și prezența de imunoglobuline anormale.

Hemocultura reprezintă elementul diagnostic principal, evidențiind agentul etiologic. Se consideră a fi necesare cinci hemoculturi pozitive, recoltarea efectuîndu-se cu 2 ore înainte de ascensiunea febrilă. Hemocultura negativă nu exclude însă diagnosticul.

Scintigrafia cordului, electrocardiografia și examenul radiologic nu dau indicații de certitudine. Ecocardiografia este mai importantă deoarece permite vizualizarea ecourilor date de vegetațiile valvulare.

MANIFESTĂRILE RENALE

Afectarea renală în endocardita infecțioasă este deosebit de frecventă, deoarece morfologia se constată leziuni în toate cazurile la care s-a efectuat biopsia renală (Morel-Maroger și colab., 1972). Din punct de vedere clinicobiologic apar proteinurie și/sau hematurie la 70—80 % din pacienți (Hamburger și colab., 1966), iar 10 % din cazuri prezintă insuficiență renală (Weinstein și Schlesinger, 1974). Nefropatia apare de obicei doar după persistența bacteriemiei timp de mai multe săptămîni.

Leziunile renale survin la un interval neprecizabil de la infecția valvulară și nu depind de germenul cauzal și nici de localizarea valvulară. Complicațiile renale apar în special la cazurile la care diagnosticul este tardiv, iar tratamentul inadecvat (Eknoyan și Oliveró, 1976).

Afectarea renală apare mai frecvent în endocardita infecțioasă a cordului drept, la toxicomani și la cei cu hemoculturi negative (Morel-Maroger și colab., 1972).

Complicațiile renale apar mai puțin frecvent în cazul endocarditelor infecțioase acute decît în cele subacute. Manifestările renale sînt episodice și discrete, traducîndu-se prin hematurie și/sau proteinurie, cu funcția renală cel mai deseori nealterată.

Morfopatologie. Endocardita infecțioasă este asociată cu un spectru larg de leziuni renale, din care este considerată tipică nefrita „embolică" focală (nefrita de tip Löhlein). Fragmente sterile sau infectate din vegetațiile endocardului sînt transportate sub formă de emboluși pe cale hematogenă, producînd la nivelul rinichiului necroze corticale ischemice, abcese, leziuni glomerulare de tip purulent. În endocardita infecțioasă subacută,

participarea renală se manifestă sub două forme : ca nefrită focală segmentară sau ca glomerulonefrită acută difuză asemănătoare cu glomerulonefrita acută poststreptococică (fig. 4.1). Nefrita sau glomerulonefrita focal-segmentară, cu patogeneză imunoalergică, se caracterizează prin formarea de microtrombi intracapilari şi necroze ale anselor capilare (prin imunocomplexe insolubile), de unde şi denumirea de trombocapilarită (fig. 4.2). Ocazional se dezvoltă semilune segmentare (fig. 4.3). În mezangiu se remarcă o hipercelularitate dată de infiltratul de celule monocitare şi polimorfonucleare.

În afara leziunilor glomerulare, mai sînt descrise modificări tubulo-interstiţiale care se găsesc rareori în endocardita acută, dar sînt frecvente în infecţia cronică. Ele constau în infiltraţie interstiţială cu celule inflamatorii, mai ales mononucleare, şi diverse grade de fibroză interstiţială.

În imunofluorescenţă se evidenţiază prezenţa depozitelor mezangiale de IgG, C_3 şi fibrinogen. În forma de glomerulonefrită acută difuză proliferativă intracapilară (endoteliomezangială), pe lîngă leziunile caracteristice unei glomerulonefrite acute poststreptococice, se mai pot întîlni cicatrice fibroase segmentare la nivelul glomerulilor şi sinechii sau simfize parietocapilare. Leziunile de glomerulită proliferativ-intracapilară şi de glomerulită focal-segmentară necrozantă se pot întîlni asociate în acelaşi rinichi şi chiar în aceeaşi glomeruli.

La microscopul electronic, se remarcă obliterarea segmentară a capilarelor glomerulare, cu depozite osmiofile izolate subepiteliale, unele sub formă de *humps*-uri (în endocardita acută stafilococică) sau sub formă de depozite osmiofile subendoteliale şi intrabazale (în endocardita subacută streptococică) (fig. 4.4 şi 4.5).

Leziunile renale sînt reversibile, dar pot persista leziuni reziduale.

Diagnosticul diferenţial histologic trebuie realizat cu leziunile renale din coagularea intravasculară sistemică şi cu cele din sindromul Wegener şi sindromul Goodpasture.

Patogeneză. Alteraţiile renale sînt cel mai adesea rezultatul unui proces imunologic şi, mai rareori, al embolizării directe a rinichiului cu infarcte multiple ; leziunile renale mai pot fi consecinţa unei microangiopatii care se asociază cu necroză corticală bilaterală. În endocardita infecţioasă, leziunile renale sînt în principal rezultatul depunerii de complexe imune la nivelul glomerulilor şi/sau interstiţiului. În imunofluorescenţă, se observă aproape constant depozite granulare dispuse segmentar de-a lungul capilarelor glomerulare, precum şi depozite mezangiale de IgG, IgM şi C_3. Depozitele de complexe imune apar atît în forma difuză cît şi în cea focală şi ele pot fi localizate subepitelial, intramembranos, subendotelial sau mezangial. S-a sugerat că depozitele sînt în general subendoteliale, în primul rînd la pacienţii cu hemoculturi negative, în timp ce ele sînt situate subepitelial, la cei cu hemoculturi pozitive, şi în mezangiu după ce infecţia a răspuns favorabil la terapia antibiotică (Gutman şi colab., 1972 ; Kauffman şi colab., 1981 ; Magil, 1984). La nivelul leziunilor glomerulare, au fost evidenţiaţi şi anticorpi faţă de germenul infectant sau de antigenele solubile ale aceluiaşi germen. De asemenea se constată

scăderea în ser a primelor fracțiuni ale complementului (C_{1q}, C_4, C_3) și s-au evidențiat complexe imune circulante la majoritatea cazurilor. Deseori se găsește în ser și factorul reumatoid (Levy și Hong, 1973; Glassock, 1979).

Tabloul clinicobiologic al afectării renale în endocardita infecțioasă subacută este variabil. Cel mai deseori se constată anomalii urinare izolate (hematurie microscopică sau macroscopică cu cilindri hematici și proteinurie), deseori descoperite accidental.

Dintre formele anatomoclinice de nefropatie, apare în mod obișnuit un *sindrom nefritic acut* discret sau moderat, cu azotemie ușor crescută. În cazuri mai rare, sindromul nefritic poate evolua cu insuficiență renală rapid progresivă și proliferare extracapilară cu formarea de semilune extensive.

Sindromul nefrotic este întîlnit extrem de rar, edemele fiind deseori de natură cardiacă. Hipertensiunea arterială este de regulă absentă.

Endocardita infecțioasă poate fi și o cauză de *tromboembolie septică a arterei renale* sau de *microinfarcte*. Manifestările pot fi acelea ale unui infarct renal: durere abdominală surdă sau intensă, survenind brusc, deseori localizată în flanc sau alteori difuză, urmată de grețuri, vărsături și febră. În urină se poate uneori constata hematurie micro- sau macroscopică, proteinurie, leucociturie și hemoglobinurie. Modificările urinare sînt însă mai reduse în caz de tromboembolism, decît în cazul unei insuficiențe renale survenind drept consecință a unei leziuni glomerulare consecutive endocarditei (Humphreys, 1981). Enzimele eliberate de țesutul renal infarctizat pot crește în ser (GOT, LDH, fosfataza alcalină). În practică însă tabloul clinic este variabil și diagnosticul poate fi doar suspectat, în acest scop fiind utile determinarea enzimelor serice, urografia i.v. sau pielografia ascendentă. Funcția renală poate fi doar ușor deficitară în cazurile puțin severe, în timp ce în cazul unei tromboze bilaterale poate surveni o insuficiență renală acută oligoanurică.

Evoluție și prognostic. În prezent, afectarea renală nu mai este un criteriu sigur de prognostic grav în endocarditele infecțioase, în timp ce, înainte de apariția antibioticelor, insuficiența renală reprezenta o cauză obișnuită de moarte (11% în 1920). Evoluția depinde în mare parte de precocitatea diagnosticului și de aplicarea unui tratament adecvat. În cazurile diagnosticate tardiv și mai ales în cele cu leziuni glomerulare difuze asociate sau nu cu proliferări extracapilare, este posibilă o evoluție independentă a nefropatiei către insuficiență renală cronică, chiar la pacienții la care endocardita infecțioasă răspunde favorabil la tratament. Proteinuria, hematuria și cilindrii hematici pot persista însă timp de mai multe săptămîni sau luni după ce infecția a fost controlată.

Tratamentul constă în aplicarea terapiei antibiotice, alegerea antibioticului fiind stabilită în raport cu natura agentului microbian evidențiat prin hemocultură sau suspectat pe baza condițiilor de apariție ale bolii. Se preferă antibiotice lipsite de nefrotoxicitate, cu efecte bactericide, administrate de obicei pe cale i.v. la 6 ore, mai rar în perfuzie i.v. continuă, în doze dependente de agentul etiologic; tratamentul are o durată de 4—6 săptămîni.

În caz de rezultat nesatisfăcător sau de apariție a unor complicații (distrucția aparatului valvular, insuficiență cardiacă refractară, embolii repetate), se recomandă tratament chirurgical de protezare valvulară.

În funcție de forma anatomoclinică a nefropatiei, se va aplica un tratament simptomatic corespunzător.

Bibliografie

DRĂGULESCU I., *Endocardita infecțioasă,* în: *Medicină internă,* fasc. II (*Cardiologie,* Stanciu L., red.), Lito, Inst. Med., Timișoara, 1983, p. 151.

EKNOYAN G., OLIVERO J., *The kidney in infectious disease,* în: *Kidney in Systemic Disease,* (Suki W., Eknoyan G., eds.), John Wiley and Sons., New York, 1976, p. 203.

GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOȘAN I., *Nefropatiile glomerulare,* Ed. Facla, Timișoara, 1983, p. 254.

GLASSOCK R. J., *Clinical Features of Immunologic Glomerular Disease,* în: *Immunologic Mechanisms of Renal Diseases* (Wilson C. B., Bremmer B. M., Stein J.H., eds.), Churchill-Livingstone, N.Y., 1979, p. 255.

GUTMAN R.A., STRIKER G.E., GILLILAND B.C., CUTLER R. E., *The immune complex glomerulonephritis of bacterial endocarditis,* Medicine, 1972, *52*, 1.

HAMBURGER J. și colab., *Néphrologie,* Flammarion, Paris, 1966.

HUMPHREYS M. H., *Thromboembolic disorders of the major renal vessels,* în: *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds.), 2nd. ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 1742.

KAUFFMAN R. H., THOMPSON J., VALENTJIN R.M., DAHA M. R., VAN ES L. A., *The clinical implications and the pathogenetic significance of circulating immune complexes in infective endocarditis,* Amer. J. Med., 1981, *71*, 17.

LEVY R., HONG R., *The immune nature of subacute bacterial endocarditis nephritis,* Amer. J. Med., 1973, *54*, 645.

MAGIL A. B., *Monocytes and glomerulonephritis associated with remote visceral infection,* Clin. Nephrol., 1984, *22*, 169.

MOREL-MAROGER L., SRAER J. D., HERREMAN G., GODEAU P., *Kidney in subacute endocarditis,* Arch. path., 1972, *94*, 205.

NUȚĂ M., NICOLAESCU V., *Endocarditele infecțioase,* Ed. Medicală, București, 1981, p. 60.

QUADRACCI L. J., STRIKER G. E., *Glomerulonephritis due to other infections,* în: *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. 1, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 619.

SHILLINGS P. H. M., STEKHOVEN J. H. S., *Atlas of glomerular histopathology,* Karger, Basel, 1980, p. 90.

WEINSTEIN L., SCHLESINGER J. J., *Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis,* New Engl. J. Med., 1974, *291*, 832, 1122.

d) Rinichiul în septicemii

Septicemia este o boală infecțioasă generală, provocată de variate bacterii (mai rar fungi) și caracterizată prin prezența persistentă a germenilor în sînge, unde sînt revărsați dintr-un focar septic (în care aceștia se multiplică) și determină embolii microbiene cu formarea de metastaze septice, iar clinic prin febră, frisoane, fenomene neuropsihice și o evoluție gravă, fără tendință naturală la vindecare, cu mortalitate mare.

Prin bacteriemie se înțelege prezența trecătoare de germeni în sînge, uneori fără expresie clinică sau manifestată prin frison și febră (uneori șoc septic), dar fără să constituie un tablou clinic de lungă durată și fără metastaze. Exemple: bacteriemie după o extracție dentară septică, ori

după sondaje laborioase pe căi urinare septice. Endocardita infecțioasă este o formă particulară de septicemie, în care focarul este localizat pe endocard și evoluția bolii este dificilă.

Septicemia, ca boală sistemică, afectează frecvent rinichiul, sub formă de variate nefropatii, al căror grad de severitate și evoluție influențează, în mare parte, prognosticul septicemiei.

Prevalență. Septicemia este o boală cu o mare diversitate etiologică și a cărei incidență continuă să fie foarte mare, datorită unor condiții noi favorizante : creșterea numărului de proceduri de explorare (septicemii „de cateter"), de manopere terapeutice complexe, precum și creșterea numărului de persoane cu rezistență scăzută la aceste infecții (bolnavi cronici, tratați cu imunodepresante, vîrstnici).

Astfel, statistic, septicemiile sînt chiar în creștere în epoca actuală și generează o mortalitate importantă datorită germenilor cauzali cu multirezistență la antibiotice, precum și datorită intrării în scenă a unor germeni cu patogenicitate condiționată, care afectează organismele cu imunitate deficitară.

Etiologie. Spectrul etiologic al septicemiilor este extrem de variat și cuprinde numeroase bacterii : coci patogeni și bacili gram-pozitivi și -negativi, aerobi și anaerobi și, mult mai rar, unii fungi patogeni (Candida, Torula).

În **patogeneza** septicemiilor intervin :

— poarta de intrare a microorganismului patogen reprezentată prin soluții de continuitate în tegument sau pe mucoase (plăgi, traumatisme, infecții cutanate cu piogeni, manevre septice diverse etc.) ;

— focarul septic, unde germenii se multiplică în anumite condiții favorabile și de unde sînt revărsați continuu sau discontinuu în circulația generală. Focarele septice sînt greu sterilizabile prin antibiotice și trebuie, pe cît posibil, suprimate chirurgical ;

— prezența germenilor patogeni în sînge, continuă sau intermitentă, dovedită prin hemoculturi pozitive ;

— formarea emboliilor microbiene cu diseminarea metastazelor septice în diferite organe.

În producerea septicemiei intervin cantitatea de germeni introdusă și virulența lor, precum și starea de receptivitate a organismului. De obicei, septicemiile se produc cu germeni față de care organismul nu se imunizează suficient și în organisme cu rezistență scăzută, cu imunitate imperfectă (sugari, bătrîni) sau la persoane cu imunitate umorală și celulară deprimată prin citostatice și alte imunodepresante, la bolnavi cu boli de sînge, diabetici, cirotici, neoplazici.

Spre deosebire de endocarditele infecțioase subacute, în septicemii se constată mai rar și în cantități mici complexe imune, ceea ce constituie și un criteriu de diferențiere între septicemia fără endocardită și endocardită. Niveluri de peste 100—200 micrograme de complexe imune pledează pentru o endocardită (Bayer și colab., 1979).

Tablou clinic. După o incubaţie scurtă (ore sau cîteva zile), septicemia debutează brusc, cu frisoane puternice, febră, stare generală alterată, tulburări cardiovasculare (hipotensiune, colaps), hepatomegalie, splenomegalie, insuficienţă renală acută (oligurie, sediment patologic), tulburări umorale şi neuropsihice. Metastaze septice apar frecvent în diferite organe.

Date de laborator: leucocitoză cu neutrofilie şi deviere la stînga a formulei leucocitare (uneori însă leucopenie, în formele siderante), anemie, dezechilibre hidroelectrolitice importante (retenţie azotată, acidoză), disproteinemie, VSH crescut, fibrinemie crescută şi probe funcţionale hepatice şi renale afectate.

Evoluţia septicemiei este dificilă şi complicaţiile frecvente.

Diagnosticul se pune pe baza datelor anamnestice, epidemiologice şi clinice şi se confirmă prin izolarea germenului patogen din sînge (3 —5 hemoculturi) sau din metastazele septice. Examenele curente de laborator sînt : leucograma, VSH-ul, fibrinogenemia. Se fac şi o serie de examene paraclinice pentru detectarea metastazelor septice în organe.

MANIFESTĂRILE RENALE

Morfopatologie. Septicemia este frecvent asociată cu leziuni renale. Intensitatea şi localizarea leziunilor sînt dependente de virulenţa bacteriilor circulante din sînge. Bacteriile virulente, ataşate unor microemboluşi infectaţi, pot să colonizeze capilarele glomerulare şi să determine o glomerulită purulentă, caracterizată printr-un bogat infiltrat de polimorfonucleare cu hiperemie şi necroză a endoteliilor capilare (fig. 4.6). Infecţia se extinde periglomerular, cu formare de abcese corticale.

Modificările degenerative ale parenchimului renal sînt expresia acţiunii toxinelor bacteriene şi se caracterizează prin distrofie grasă şi hialină a epiteliului tubular cu microfocare de necroză. Ocazional se pot observa trombi hialini în capilarele glomerulare şi peritubulare. În cazurile de septicemii prin agenţi microbieni piogeni (stafilococul auriu), la nivelul rinichiului se produc focare de supuraţie şi infarcte septice.

În septicemii, manifestările clinice ale afectării renale sînt aproape constante şi, în multe cazuri, de importanţă majoră pentru evoluţia bolii. Într-o cercetare făcută pe 327 cazuri de septicemii, în Clinica I de Boli infecţioase din Bucureşti, Chiotan (1972) a constatat manifestări nete de afectare renală la 59% dintre bolnavi, expresie a agresiunii renale de diverse tipuri (toxică, renală, ori reflexă vasculară).

Patogeneză. Afectarea rinichilor în septicemii se realizează frecvent şi prin diferite mecanisme. În mod frecvent, leziunile renale sînt consecinţa acţiunii conjugate a agresiunilor de mai multe tipuri : toxică, reflexă-vasculară, septică (Chiotan, 1977).

Agresiunea toxică este frecventă, ţinînd seama de rolul rinichiului în eliminarea substanţelor toxice din organism. În acest sens acţionează diverse toxine, în cursul septicemiei streptococice şi stafilococice, ori cu Clostridii (septicemii postabortum) care generează nefropatii toxice cu leziuni predominant tubulare şi interstiţiale (Alexandrescu şi colab., 1959).

Acțiunea endotoxinelor bacililor gram-negativi se exercită asupra tuturor organelor, inclusiv asupra rinichiului, creînd o suferință celulară demonstrată atît histochimic cît și morfologic, prin afectarea puternică a lizozomilor. Se induc efecte biologice multiple, inclusiv asupra metabolismului glucidic, lipidic și proteic (Chiotan, 1972).

Un alt mecanism de acțiune al endotoxinelor bacililor gram-negativi este acela care stă la baza producerii sindromului hemolitic-uremic ce apare în unele septicemii grave (Alexandrescu și colab., 1959; Larcan și colab., 1974). În acest sindrom, leziunea centrală constă din afectarea endoteliului vascular, în special în rinichi, și predominant glomerular (microangiopatie trombotică glomerulară). Aceasta din urmă, împreună cu trombocitopenia și cu anemia hemolitică ce se produc, explică insuficiența renală acută care apare în acest sindrom, descris nu numai în septicemii, dar și în dizenterie (shigellosis), holeră și salmoneloze sistemice (Drummond, 1985).

După Drummond (1985), patogeneza sindromului hemolitic-uremic este complexă și implică mai mulți factori: o perturbare a metabolismului prostaciclinei (degradare sau producție insuficientă); activarea căii alternative a complementului; inhibiția fibrinolizei glomerulare; producerea de neurominidază; stresul oxidant al endoteliului vascular și al eritrocitelor, conducînd, finalmente, la leziunea vasculară endotelială. Recent Karmali și colab. (1983) au pus în evidență, în sindromul produs de *E. coli*, o citotoxină (verotoxină) pe care o consideră implicată în producerea sindromului hemolitic-uremic. Modificări importante apar și din partea trombocitelor (agregabilitate perturbată, trombocitopenie). Anemia hemolitică este extracorpusculară și neimunologică (Larcan și colab., 1974).

Agresiunea septică se manifestă prin emboliile septice din parenchimul renal, cu dezvoltarea de metastaze purulente. Aceste focare purulente pot rămîne clinic tăcute (descoperire necropsică) sau se manifestă sub formă de supurații evidente („furunculul renal", al autorilor francezi, din septicemiile stafilococice). Lipsa de expresie clinică este frecventă, constatîndu-se deseori, la necropsie, multiple microabcese în parenchimul renal, cu variați germeni: *E. coli* sau alți bacili gram-negativi, coci piogeni.

Tablou clinicobiologic. Nefritele de natură toxică sau septică (embolii microbiene) se manifestă clinic prin oligurie și paraclinic prin retenție azotată, proteinurie, sediment patologic (hematurie, leucociturie, cilindrurie) și teste funcționale renale alterate (creșterea creatininei serice etc.).

Metastazele septice renale (microabcese, abcese) nu au, de regulă, o expresie clinică netă, fiind depistate doar necropsic.

Tabloul cel mai grav este cel de insuficiență renală acută (25,5% din cazurile de septicemii) ceea ce necesită adesea transferuri în serviciile de hemodializă și crește sensibil mortalitatea (46,5% în statistica citată) (Chiotan, 1977).

Un aspect particular de o și mai mare gravitate o are sindromul hemolitic-uremic, instalat adesea în septicemiile cu poartă de intrare uterină (postpartum, postabortum) (Alexandrescu și colab., 1959; Larcan și colab., 1974) și provocat de bacili gram-negativi ori anaerobi, precum și în septicemiile cu *E. coli*, cu punct de plecare în aparatul urinar.

Tabloul clinic începe cu hipertermie, anemie severă şi brutală, de tip hemolitic, trombocitopenie (sub 50 000/mm^3), oligurie cu proteinurie. La acestea se asociază şi o hipertensiune arterială cu răsunet cardiac, sindrom hemoragic, leucocitoză. Evoluţia este severă, deseori mortală.

Prognostic. Prezenţa afectării renale în septicemie grevează considerabil evoluţia bolii, tratamentul şi prognosticul. După studiul citat (Chiotan, 1977), din cazurile cu insuficienţă renală acută au decedat în spital 46,5%. În cazurile vindecate nu s-au constatat sechele ulterioare.

Tratamentul unei septicemii este extrem de complex. Aplicarea corectă a terapiei presupune, pe lîngă o bogată experienţă clinică a personalului medical, o dotare corespunzătoare care să permită efectuarea celor mai complicate explorări paraclinice.

Tratamentul antimicrobian este esenţial şi trebuie aplicat pe baza antibiogramei şi suficient de prelungit. La medicaţia antimicrobiană trebuie asociată : asanarea focarului septic şi evacuarea focarelor secundare, corectarea dezechilibrelor funcţionale şi metabolice, creşterea rezistenţei antiinfecţioase (imunoterapie) şi o medicaţie patogenică şi simptomatică.

În cazurile cu insuficienţă renală, trebuie alese, de preferinţă, antibiotice lipsite de nefrotoxicitate şi trebuie adaptate dozele în relaţie cu funcţia renală (monitorizarea funcţiei renale prin explorări repetate ale acesteia). Tratamentul insuficienţei renale se efectuează cu mijloacele curente (perfuzii de soluţii glucozate şi de electroliţi, diuretice) şi, în cazurile severe, cu oligurie persistentă sau anurie, prin hemodializă în centrele de specialitate. În sindromul hemoliticouremic se recurge la plasmafereză ori exsanguinotransfuzie (Gillor şi colab., 1983).

Profilaxia septicemiilor este posibilă prin depistarea precoce şi asanarea focarelor septice din organism şi prin luarea de măsuri organizate pentru prevenirea septicemiilor iatrogene (sepsie, antisepsie).

Bibliografie

ALEXANDRESCU D., POPESCU C., DUMITRESCU A., *Consideraţii asupra insuficienţei renale acute postabortum*, Viaţa Med., 1959, *4*, 339.

BAYER A. et al., *Use of circulating immune complex levels in the serodifferentiation of endocarditic and non-endocarditic septicemias*, Amer. J. Med., 1979, *66*, 58.

CHIOTAN M., *Aspecte moleculare ale activităţii endotoxinelor bacililor gram-negativi. Repercusiuni metabolice*, Viaţa Med., 1972, *1*, 31.

CHIOTAN M., *Manifestarea clinică şi de laborator a agresiunii celulare în septicemiile adultului*, Teză de doctorat, IMF, Bucureşti, 1977.

DRUMMOND K., *Hemolytic uremic syndrome — then and now*, New Engl. J. Med., 1985, *312*, 114.

GILLOR A., BULLA M., ROTH A. et al., *Plasmapheresis as a therapeutic measure in hemolytic-uremic syndrome in children*, Klin. Wschr., 1983, *61*, 363.

LARCAN A. et collab., *Le syndrome urémo-hémolytique du post-partum*, Nouv. Presse Méd., 1974, *24*, 1529.

KARMALI A. M. et al., *Esch. coli cytotoxin, haemolytic-uremic syndrome, and haemorhagic colitis*, Lancet, 1983, *2*, 1299.

Scanned with OKEN Scanner

e) Rinichiul în infecţiile supurative

Infecţiile supurative acute şi cronice, atît cele superficiale (ale tegumentului şi subtegumentului), cît şi cele profunde (ale diferitelor organe şi seroase), se pot însoţi de afectări renale frecvente şi uneori importante pentru evoluţia acestor infecţii şi viaţa bolnavilor. Aceste infecţii supurative sînt produse de diferite bacterii : coci patogeni (streptococi, stafilococi, pneumococi etc.), bacili gram-pozitivi şi negativi, coci şi bacili anaerobi.

Redăm manifestările supurative mai frecvente :

— infecţii supurative ale tegumentului şi ţesutului subcutanat : piodermite, ectime, impetigo, erizipel, furunculoză, stafilococia malignă a feţii, sicosis, hidrosadenite, abcese, flegmoane, plăgi traumatice sau operatorii supurate, arsuri infectate ;

— infecţii supurative ale unor cavităţi mucoase : otite, sinuzite, angine, flegmon amigdalian ;

— infecţii supurative ale seroaselor : empiem, peritonită, pelviperitonită ;

— infecţii ale aparatului locomotor : osteomielită, artrite ;

— supuraţii profunde : flegmon perirenal şi renal, abces hepatic ori perihepatic, angiocolită (icterigenă şi uremigenă), abces pulmonar, pericardită ;

— infecţii supurative genitourinare : metrite, perimetrite, anexite, piosalpinx, abces prostatic ;

— gangrenă gazoasă.

Morbiditatea prin infecţiile supurative enumerate mai sus este considerabilă. Deşi atenţia medicului curant este atrasă, în mod firesc, de descoperirea şi tratarea manifestării supurative, nu trebuie uitată suferinţa renală, prezentă de regulă. Un exemplu clasic îl constituie infecţiile supurative cu streptococ betahemolitic ale tegumentului (piodermite, ectime, erizipel) care se pot însoţi tot atît de frecvent de suferinţe renale ca şi scarlatina. Un alt exemplu clasic sînt epidemiile de glomerulonefrite din cursul unor infecţii cutanate supurative, apărute în insula Trinidad (Theo Poon King şi colab., 1973 ; Porter şi colab., 1978). Aceste infecţii tegumentare, mai frecvente în ţările calde, sînt prezente şi în regiunile temperate.

Etiologie. Agenţii patogeni cel mai frecvent implicaţi sînt cocii piogeni şi în special streptococii (nefritogeni), stafilococii, pneumococii, mai rar meningococii. Bacilii gram-negativi (Klebsiella, E. coli, Proteus, Pseudomonas etc.) urmează în al doilea rînd. Destul de des intervin şi bacilii anaerobi, nu numai sub forma gangrenei gazoase sau a flegmonului gazos, dar şi ca agenţi ai sinuzitelor, otitelor, abceselor dentare, apendiculare şi, în general, a supuraţiilor intraabdominale.

MANIFESTĂRILE RENALE

Patogeneză. Mecanismele leziunii renale sînt variate. Frecvent, afectarea renală se realizează direct, prin acţiunea toxinelor secretate de agenţi patogeni sau prin embolii microbiene, creatoare de focare septice.

Alteori, leziunile renale au mecanisme imunologice, ca în glomerulonefrita acută poststreptococică. Tipul de leziune renală poate fi sau difuz sau embolic (focare septice).

Tablou clinic. Leziunile renale în infecţiile supurative pot trece uneori neobservate, dacă nu sînt căutate cu atenţie, prin controlul urinii (clinic şi paraclinic) şi cu ajutorul testelor funcţionale renale. Adesea manifestările clinice consecutive unei afectări renale difuze se traduc prin edeme, paloare, hipertensiune arterială şi semne de suferinţă cardiacă, creînd dificultăţi de diagnostic. În unele cazuri (gangrena gazoasă, metrita cu anaerobi septic), se poate ajunge la insuficienţă renală acută cu anurie, necesitînd hemodializă.

Diagnosticul se asigură prin examenul clinic complet, prin examenul curent al urinei şi prin teste de laborator (determinarea azotemiei şi creatininei serice şi prin celelalte probe funcţionale renale).

Prognosticul leziunilor renale din infecţiile supurative (superficiale ori profunde) depinde de gravitatea şi evoluţia leziunii primare supurative, de precocitatea descoperirii manifestărilor renale (mai ales în afectările renale cu mecanism imunologic) şi de promptitudinea tratării infecţiei supurative (evacuarea procesului supurativ, îndepărtarea germenilor şi a antigenelor respective).

Tratamentul infecţiilor supurative cu afectare renală necesită o adaptare a întregului program de măsuri terapeutice, în funcţie de existenţa şi de gradul suferinţei renale, pentru a se evita acumularea în organism a unor cantităţi mari de antibiotice sau de metaboliţi toxici ai acestora, precum şi a altor medicamente.

Conduita în aceste cazuri constă din :

— alegerea unor antibiotice fără toxicitate renală şi evitarea celor cu toxicitate mare (aminoglicozide, colimicina, cicloserina) ;

— ajustarea schemelor de terapie antimicrobiană în sensul scăderii dozelor sau a prelungirii intervalelor dintre administrări, folosindu-se tabele orientative în acest sens (formule variate, mai simple sau mai complexe) ;

— controale zilnice de laborator pentru evaluarea gradului de insuficienţă renală (monitorizarea tratamentului antimicrobian) şi dozări de antibiotice (concentraţia acestora în ser).

La această conduită se adaugă celelalte măsuri de tratament a afectărilor renale, în funcţie de etiologie şi de mecanismul lor patogenic.

Bibliografie

PORTER Z. et al., *Clinical healing two to six years after post-streptococcal glomerulonephritis in Trinidad*, New Engl., J. Med., 1978, *298*, 767.

THEO POON KING et al., *Epidemic acute nephritis with M-type 55 streptococci in Trinidad*, Lancet, 1973, *I*, 475.

f) Rinichiul în șuntul ventriculoatrial infectat

În tratamentul hidrocefaliei interne se utilizează un procedeu chirurgical prin care se realizează un șunt între unul dintre ventriculii laterali cerebrali și atriu, printr-un cateter introdus prin vena jugulară, vena cavă și atriu.

În caz de șunt ventriculoatrial infectat, cu septicemie secundară, între complicațiile acestui procedeu poate surveni o glomerulopatie care are unele particularități. Incidența infectării șuntului este de aproximativ 27%, iar cea a glomerulonefritei este mult mai mică, ceea ce sugerează intervenția unor condiții imunologice favorizante ale lezării renale (Schoenbaum și colab., 1975).

Septicemia se produce în mod obișnuit cu stafilococ alb coagulazo-negativ slab virulent, dar au fost descriși și alți germeni, inclusiv difteroizi, micrococ, pseudomonas, peptococ, listeria monocitogenes ș.a. (Adnet și colab., 1974; Csoma și colab., 1980).

Tabloul clinic constă din febră, slăbire, anemie, poliartralgii, hepatomegalie, splenomegalie și poliadenopatie.

MANIFESTĂRILE RENALE

Intervalul dintre implantarea chirurgicală a șuntului și apariția nefropatiei variază în medie între 4 și 5 ani (limite: 3 săptămîni și 14 ani) (Arze și colab., 1983), fiind precedat de semne generale de infecție.

Tablou clinicobiologic. În peste 50% din cazuri, există proteinurie și hematurie care, uneori, pot fi macroscopice (Dormont și Delfraissy, 1979; Arze și colab., 1983). Poate apărea și un sindrom nefrotic impur asociat cu hematurie, hipertensiune arterială (10%) și uneori cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Examenele complementare furnizează date prețioase: VSH accelerată, leucocitoză, anticorpi antistafilococici, antigene circulante și complexe imune circulante crescute, scăderea complementului seric, mai ales a fracțiunilor C_{1q}, C_3 și CH_{50} sugerînd o activare pe cale directă. Uneori crioimunoglobulinemie mixtă, prezența factorului reumatoid și a proteinei C-reactive.

Morfopatologic, aspectul în microscopia optică este similar cu cel al glomerulonefritei cronice primitive proliferativ-mezangiale, lobulare sau membrano-proliferative tip I, prezentînd în imunofluorescență depozite granulare difuze de IgG, IgM și C_3 de-a lungul membranelor bazale ale capilarelor glomerulare (82%) și în mezangiu (57%) (Magil, 1984; Black și colab., 1965; Dobrin și colab., 1975). În aceste depozite glomerulare predomină IgM (84%) și IgC (66%) și a fost identificat și antigenul bacterian (McKenzie și Hayden, 1974). C_3 apare în 94% din cazuri. Aceasta arată că nefrita de șunt este o boală prin complexe imune ca și endocardita infecțioasă. În microscopie electronică se evidențiază în majoritatea cazurilor depozite mezangiale și subendoteliale (Caron și colab., 1979). Rareori se poate dezvolta o glomerulonefrită rapid progresivă asociată cu formarea de semilune extensive (Levy și colab., 1981).

Scanned with OKEN Scanner

În majoritatea cazurilor **evoluția** este favorabilă sub tratament antiinfecțios și excizia șuntului. Atît semnele clinice cît și cele biologice pot dispărea complet în 53% din cazuri inclusiv deficitul funcției renale. Totuși aproximativ 4% din bolnavi pot prezenta insuficiență renală progresivă (Levy și colab., 1981). Uneori persistă o proteinurie reziduală. Ameliorarea clinică este paralelă cu cea histologică. În 30% din cazuri evoluția are loc către deces prin persistența infecției sau complicații neurologice (Arze și colab., 1983).

Tratamentul se bazează pe recunoașterea precoce a bolii, identificarea germenului și tratament antibacterian adecvat precum și îndepărtarea la timp a șuntului ventriculoatrial. S-a încercat și aplicarea de corticosteroizi, imunosupresoare sau plasmafereză, dar cu rezultate nesigure.

Bibliografie

ADNET J. J., PINTEAUX A., ROUSSEL B., PENNAFORTE F., CAULET F., *Néphrite du shunt*, Ann. Anat. Path. (Paris), 1974, *19*, 211.

ARZE R. S., RASHID H., MORLEY R., WARD M. K., KERR D. N. S., *Shunt nephritis: report of two cases and review of the literature*, Clin. Nephrol., 1983, *19*, 48.

BLACK J. A., CHALLACOMBE D. N., OCKENDEN B. G., *Nephrotic syndrome associated with bacteremia after shunt operations for hydrocephalus*, Lancet, 1965, *2*, 921.

CARON C., LUNEAU C., GERVAIS M. H., PLANTE G. E., SANCHEZ G., BLAIN G., *La glomérulonéphrite de shunt: manifestations cliniques et histopathologiques*, Canad. Med. Ass. J., 1979, *120* 557.

CSOMA M., COPPENS L., FARBER C. M., ACHSLOGH J., LUSTMAN, F., *La néphrite du shunt chez l'adulte: à propos d'une observation*, Acta Clin. Belg., 1980, *35*, 71.

DOBRIN R. S., DAY N. K., QUIE P. G., MOORE H. L., VERNIER R. L., MICHAEL A. F., FISH A. J., *The role of complement, imunoglobulin and bacterial antigen in coagulase-negative staphylococcal shunt nephritis*, Amer. J. Med., 1975, *59*, 660.

DORMONT J., DELFRAISSY J. F., *Infectious Diseases*, în: *Nephrology* (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., eds.) J. Wiley and Sons, 1979, p. 767.

MC KENZIE S. A., HAYDEN S. K., *Two cases of „shunt nephritis"*, Pediatrics, 1974, *54*, 806.

LEVY M., GUBLER M. C., HABIB R., *Pathology and immunopathology of shunt nephritis in children: report of 10 cases*, în: *Proc., 8th Int. Congr. Nephrol.* (Zurukzoglu W., Papadimitrou M., Pyrpasoupoulos M., Sion M., Zamboulis C., eds), S. Karger: Basel, 1981, p. 290.

SCHOENBAUM S. C., GARDNER P., SHILLITO J., *Infections of cerebro-spinal fluid shunts: epidemiology, clinical manifestations and therapy*, J. Infect. Dis., 1975, *131*, 543

g) Rinichiul în tuberculoză

Leziunile parenchimului renal constituie prima expresie a tuberculozei la nivelul aparatului genitourinar. Tuberculoza renală reprezintă o localizare secundară în raport cu reactivarea unui complex primar și survine la 4—8 % din bolnavii cu tuberculoză pulmonară (Christiansen, 1974; Cukier, 1979). Debutul tuberculozei renale are loc între 5 și 8 ani de la infecția tuberculoasă primară, de obicei la o vîrstă medie de 30 de ani (Corigliano și Leedom, 1984).

Morfopatologie. Tuberculoza renală începe de regulă într-un singur rinichi sub forma unor mici focare în corticală sau în regiunea joncțiunii

corticomedulare. În evoluția bolii se pot distinge următoarele forme anatomopatologice : miliară, productiv-nodulară, cavernocazeosă și ulcero-fibrocazeosă.

Forma miliară este întotdeauna bilaterală și se caracterizează prin prezența de tuberculi miliari, formați din agregate de foliculi tuberculoși (fig. 4.7), răspîndiți în grosimea parenchimului renal, fără să comunice cu căile excretoare. În fazele precoce se găsesc necroze glomerulare, cu formarea de granuloame incipiente periglomerulare, iar rinichii sînt cel mai adesea de volum normal. După decapsulare, se pot vedea numeroase granulații miliare, izolate, ușor proeminente, de aspect cenușiu, cu centrul de culoare gălbui-opacă.

Forma proliferativ-nodulară constă în prezența unor noduli de aproximativ 1—2 cm, constituiți din agregate de foliculi tuberculoși, fără tendință de cazeificare. În jurul nodulilor se observă reacții de încapsulare nespecifică și leziuni degenerative ale tubilor.

Forma cavernocazeoasă urmează formei productiv-nodulare și reprezintă un stadiu al tuberculozei renale deschise în căile excretoare, cu afectarea căilor urinare. Leziunile sînt localizate mai ales în medulară. Rinichii sînt măriți de volum, deformați, de consistență variată, cu unele zone ferme și altele fluctuente. Pe secțiune, parenchimul renal prezintă cavități de dimensiuni inegale, pline cu material cazeos și delimitate de benzi groase de țesut sclerohialin. În vecinătatea leziunilor ulcerocazeoase se pot vedea noduli simpli sau agregate de tuberculi miliari (fig. 4.8). Prin extindere, leziunile ulcerocazeoase ajung în contact cu cavitățile pielocaliceale, prin care se elimină cazeumul populat cu bacili, cu formarea de caverne izolate sau confluente cu un contur neregulat. Pereții cavernelor recente sînt delimitați de detritusuri necrotice sau de un țesut de granulație specific, pe cînd cei ai cavernelor vechi sînt netezi, regulați, pe cale de scleroză sau sclerozați. Procesele de uretrită stenozantă duc adesea la excluderea completă a rinichiului, iar cavitățile existente rămîn fără comunicare, cu reținerea materialului cazeos și calcificarea acestuia. Această excludere duce cu timpul la dezvoltarea unei leziuni descrise sub numele de „rinichi mastic": rinichiul apare boselat ca în pionefroză, dar fără fluctuență caracteristică, iar cavitățile sînt pline cu un material care amintește aspectul și consistența rinichiului mastic. Odată cu modificările alterativ-proliferative din tuberculoza renală se produc reacții de cicatrizare a leziunilor, cu formarea de fibroze retractile și atrofie marcată a parenchimului renal.

Patogeneză. Bacilii tuberculoși ajung la rinichi prin curentul sanguin, din punct de vedere histologic tuberculoza renală fiind inițial bilaterală, deși cel mai deseori semnele clinice rămîn unilaterale. Bacilii se localizează inițial la nivelul corticalei afectînd glomerulii (tuberculomul glomerular), dar materialul cazeos migrează de-a lungul tubului renal, leziunile principale producîndu-se în medulara renală. Bacilii se răspîndesc în rinichi pe cale limfohematogenă, iar pe de altă parte prin fluxul urinar în căile urinare excretoare. La acest nivel, este inițial afectată mucoasa, se produc apoi tuberculi și invadarea straturilor musculare și țesuturilor înconjurătoare ducînd la fibroză cu retracție și stricturi ale căilor urinare (uretere,

vezică şi uretră). În 50 % din cazuri, tuberculoza urinară afectează şi organele genitale (epididim, vezicule seminale, prostată).

Tabloul clinic este foarte variat. Istoricul e uneori negativ, lipsind deseori antecedentele tuberculoase extrarenale.

Starea generală este în mod obişnuit bună. Rareori apar semne de impregnare bacilară, mai ales subfebrilităţi (Simon şi colab., 1977).

Debutul este în mod obişnuit insidios sau neprecizabil (Pavez şi colab., 1972), iar simptomatologia clinică nu este caracteristică. Primele manifestări sînt reprezentate în majoritatea cazurilor de semne la nivelul tractului urinar inferior (polakiurie, disurie şi arsuri micţionale) sau semne genitale (epididimită nelegată de o uretrită, fără dureri şi febră, prostatită, homospermie, fistule scrotale cronice). Deosebit de suspecte de a fi de natură tuberculoasă, chiar în absenţa istoricului de baciloză, sînt epididimita şi cistita recidivantă asociată cu polakiurie şi urini tulburi care nu răspund la antibiotice. Mai puţin frecvent, debutul manifestărilor clinice poate atrage atenţia asupra rinichiului sau tractului urinar superior prin : colică renală, dureri lombare, hematurie, piurie, proteinurie, insuficienţă renală cronică, hipertensiune arterială şi, în mod excepţional, insuficienţă renală acută (Simon şi colab., 1977). În mod caracteristic, hematuria este asimptomatică, precoce şi masivă, iar piuria este sterilă şi se poate menţine constantă în tot timpul evoluţiei bolii.

Datorită lipsei unor manifestări specifice, precum şi faptului că tuberculoza rinichiului şi a căilor urinare poate evolua complet latent, la orice bolnav cu istoric de tuberculoză, în special pulmonară, tractul urinar trebuie în mod obligatoriu investigat. Pe de altă parte, descoperirea la urografie a unei stenoze ureterovezicale de cauză necunoscută, trebuie considerată ca avînd origine tuberculoasă, pînă la proba contrarie (Escobar şi colab., 1983).

Hipertensiunea arterială se constată rareori, ea fiind prezentă mai ales în formele cu leziuni extensive. Funcţiile renale sînt în limite normale în formele focale, în timp ce în formele întinse şi distructive, şi în special în fazele tardive, la bolnavi la care tuberculoza nu a fost recunoscută şi tratată în timp util, poate surveni o insuficienţă renală cronică (Locks, 1981).

Tuberculoza renală se poate asocia cu o nefropatie nespecifică (glomerulară sau interstiţială) putînd evolua în aceste cazuri cu proteinurie importantă, hipertensiune arterială şi insuficienţă renală. De asemenea este posibilă asocierea cu litiaza renală.

Examene complementare. *Examenul urinii* poate arăta : hematurie, leucociturie sau piurie, proteinurie sub 1 g/24 ore. Cilindruria lipseşte, iar uroculturile sînt de regulă negative pentru germeni piogeni banali, deşi este posibilă suprainfecţia cu germeni nespecifici. În 12—50 % din cazuri, infecţia poate apărea concomitent (Corigliano şi Leedom, 1984). În formele grave, cu leziuni diseminate, proteinuria poate fi mai importantă. Urina este hipostenurică şi are un pH acid (Escobar şi colab., 1983).

Evidenţierea bacililor tuberculoşi are o importanţă fundamentală pentru diagnostic. Sînt necesare însă investigaţii repetate, deoarece baciluria tuberculoasă poate fi intermitentă. *Mycobacterium tuberculosis* (ba-

cilul Koch) poate fi evidențiat prin examen microscopic al frotiului după colorare Ziehl-Nilsen sau prin tehnica cu fluorescență care utilizează sedimentul urinar obținut din 50 ml urină recoltată dimineața sau din urina de 24 de ore. Descoperirea de bacili acido- și alcoolorezistenți dovedește existența infecției tuberculoase, deoarece Mycobacteriile de contaminare pot fi acidorezistente, dar nu sînt alcoolorezistente. Urocultura pe medii speciale (Lövenstein-Jensen sau Coletsos), efectuată din urina de dimineață, permite uneori obținerea unui rezultat pozitiv după 3—8 săptămîni de la însămînțare. Este însă de preferat efectuarea a 3—5 culturi din urina a 3 zile succesive.

Inocularea la cobai permite de asemenea stabilirea diagnosticului în cazul cînd, după 6—8 săptămîni, examenul bacteriologic și morfopatologic al ganglionilor limfatici și al diverselor organe ale cobaiului aduce dovada existenței tuberculozei.

În practică este de preferat însămînțarea pe medii de cultură deoarece permite stabilirea diagnosticului în 80—90 % din cazuri, precizarea tulpinei de bK și studiul sensibilității germenului la diverse antibiotice antituberculoase. Căutarea bacililor tuberculoși mai poate fi efectuată și în lichidul seminal sau în prima urină recoltată după masaj prostatic.

Absența bacililor tuberculoși din urină nu este însă suficientă pentru a exclude diagnosticul de tuberculoză renală, fie din cauza existenței unor leziuni care nu permit trecerea germenilor în urină, fie din cauza unor greșeli de tehnică. În astfel de cazuri sînt necesare alte teste, între care intradermoreacția la PPD* care este pozitivă în 95 % din cazuri (Cotran și colab., 1981).

Examenul radiologic poate oferi informații extrem de utile, permițînd uneori susținerea diagnosticului în lipsa evidențierii bacililor tuberculoși în urină.

Se vor efectua radiografia renală simplă, urografia i.v., pielografia retrogradă, iar în cazuri speciale arteriografia renală, tomografii etc. Pe radiografia renală simplă, anomalia cea mai frecventă este apariția unor calcificări neregulate în zona parenchimului renal. Urografia i.v. poate fi normală în stadiile precoce ale bolii, dar ulterior arată anomalii în 63—90 % din cazuri (Corigliano și Leedom, 1984).

Pot fi evidențiate diverse imagini mai mult sau mai puțin caracteristice :

— Calcificări fine, granulare, situate mai ales cortical sau aspect de „rinichi mastic" în cazul leziunilor mai vechi, cînd apare o umbră opacă, de obicei neomogenă, desemnînd silueta renală. Se pot evidenția și zone de calcificări mici, neregulate, situate la nivelul unor calice stenozate sau în jurul unor cavități, ele fiind practic specifice pentru tuberculoză dacă apar într-o zonă atrofică a rinichiului.

— Hipotonia căilor urinare excretoare de partea afectată, dînd o imagine urografică „mai frumoasă decît normală", care poate fi unul din primele semne.

— Modificări pielocaliceale : ulcerații ale papilei dînd aspecte de calice „mîncate de molii", stenoze ale colului caliceal, calicele corespun-

* PPD, *Purified Protein Derivative* (derivat proteic purificat = tuberculină purificată).

Scanned with OKEN Scanner

zător fiind dilatat deasupra stricturii; stenoze ale bazinetului care poate fi complet sau parţial obliterat, retractat şi neregulat.

— Cavităţi sau caverne pot apărea în plin parenchim renal, sînt neomogen opacifiate şi conectate la calice printr-un canal subţire sau alteori pot fi deschise dînd diverse aspecte („sferă'', „floare de margaretă'' ş.a.). Aceste modificări pot apărea deseori izolate, mai ales la nivelul polului superior, care merită o atenţie particulară. În stadiile mai avansate leziunile sînt mai extinse şi rinichiul poate fi „mut'' (exclus funcţional).

— Leziunile asociate de stenoză ureterală multiplă apar rareori, dar sînt foarte caracteristice.

— Retracţia hemivezicală sau incizurile vezicale laterale sînt de asemenea aspecte radiologice tipice.

Un fapt important în explorarea radiografică este constatarea existenţei unor leziuni multiple şi difuze la nivelul rinichiului şi căilor excretoare.

Cistoscopia poate fi necesară pentru precizarea diagnosticului evidenţiind uneori modificări vezicale specifice : noduli mici, gălbui, în jurul meatului ureteral, asociaţi cu mici ulceraţii şi edem parietal.

Evoluţia şi prognosticul tuberculozei renale au fost mult ameliorate în ultimii ani, mortalitatea scăzînd în primii 5 ani de la diagnosticul bolii la 3—4% faţă de 50—80% cît prezenta în trecut (Sarre, 1976) sau chiar 2% (Corigliano şi Leedom, 1984). Formele foarte grave, cu vezică mică şi leziuni bilaterale la nivelul tractului urinar superior, au devenit extrem de rare. În cazul în care tuberculoza renală este diagnosticată precoce şi tratată corect, leziunile se vindecă rapid şi nu mai necesită intervenţii chirurgicale ulterioare.

Prognosticul poate fi evaluat în raport cu următorii factori:

* uni- sau bilateralitatea leziunilor;

* întinderea cicatricelor renale (care sînt ireversibile);

* extinderea leziunilor tractului excretor şi prezenţa obstrucţiei;

* severitatea deficitului funcţional renal;

* gravitatea generală a bolii tuberculoase, gradul afectării extrarenale precum şi sensibilitatea bacililor tuberculoşi la drogurile antituberculoase (Locks, 1981).

Complicaţiile au devenit mult mai rare în prezent. În mod excepţional se poate produce insuficienţă renală cronică prin distrucţia parenchimului renal în caz de tuberculoză bilaterală cu leziuni ulcerocazeoase. Cele mai multe cazuri de insuficienţă renală cronică apar în tuberculoza renală ulcerocazeoasă asociată cu leziuni stenozante ale căilor urinare excretoare şi cu nefropatie interstiţială.

Se mai poate observa, în caz de ureterită stenozantă, apariţia unei insuficienţe renale acute cu prognostic în general sever, a cărei apariţie este favorizată de o pielonefrită supraadăugată sau de asocierea litiazei urinare.

Tot complicaţii rar întîlnite sînt hipertensiunea arterială (care este de obicei asociată cu insuficienţa renală) şi amiloidoza renală care se poate manifesta prin sindrom nefrotic.

Tratament. Terapia tuberculozei renale s-a schimbat radical odată cu introducerea tratamentului antituberculos modern, care a diminuat considerabil indicațiile chirurgicale.

Tratamentul *medical* se bazează în primul rînd pe aplicarea drogurilor specifice antituberculoase. Deoarece este un tratament de lungă durată, avînd numeroase efecte secundare, nu va fi inițiat decît în momentul în care diagnosticul este bine stabilit (în primul rînd cel bacteriologic și radiologic).

Este important de precizat că proliferarea bacililor tuberculoși este lentă, încît este suficient să se obțină un vîrf zilnic ridicat al concentrației serice a drogurilor, iar doza zilnică poate fi administrată o singură dată. De asemenea, deoarece nu există un efect sinergic între droguri în caz de asociere antituberculoasă, nu se va reduce doza fiecăruia dintre ele.

Tratamentul va fi început cu trei antibiotice și ulterior continuat cu două antibiotice asociate permanent. Alegerea drogurilor și dozele eficace vor fi stabilite pe baza testării sensibilității bacililor izolați sau, în lipsă, pe baza experienței curente.

Durata terapiei este variabilă, în general între 18 și 24 de luni.

Antibioticele majore care nu dau rezistență primară sînt : Rifampicina (8—12 mg/kg-corp/zi) și Izoniazida (5—10 mg/kg-corp/zi) care pot fi asociate cu Etambutol (25 mg/kg-corp/zi), Etionamidă (500 mg/24 ore) și eventual Streptomicină (1 g/24 ore).

Inițial se recomandă asociația Rifampicină + Izoniazidă + Etambutol. Etambutolul poate fi întrerupt odată ce bacilii tuberculoși s-au dovedit a fi sensibili la Rifampicină și Izoniazidă. Dacă însă urocultura este pozitivă, tratamentul triplu va fi continuat timp de 2 luni de zile, iar ulterior se va administra Rifampicină + Izoniazidă. În stadiul de insuficiență renală cronică, dozele de Izoniazidă vor fi corectate în raport cu concentrația serică a creatininei.

Tratamentul adjuvant constă în corticoterapie, regim alimentar echilibrat și tratamentul infecției urinare în cazul asocierii acesteia cu tuberculoza renală. Corticoterapia nu este necesară în caz de tuberculoză a tractului urinar fără afectare a căilor urinare excretoare. La bolnavii cu semne de afectare a tractului urinar, corticosteroizii sînt indicați pentru a preveni procesele de scleroză retractilă care sînt favorizate de tratamentul medical și care pot fi o sursă importantă de complicații urologice, în special obstructive, necesitînd ulterior tratament chirurgical de corecție. Corticosteroizii nu vor fi aplicați decît după o terapie antibiotică eficientă, de cel puțin 15 zile ; nu vor fi însă aplicați mai tîrziu de 6 săptămîni pentru că, după acest interval, leziunile sînt deja cicatriciale și nu mai răspund la tratament. Din aceste motive, este necesară urmărirea atentă a bolnavilor: control urografic la o lună de la începerea tratamentului, iar ulterior la fiecare trei luni.

Tratamentul *chirurgical* are indicații mai restrînse și bine precizate :

— nefrectomie totală sau, mai rar, parțială, în caz de leziuni parenchimatoase extinse, complicate și rezistente la tratamentul medical;

— speleotomie cu abordarea chirurgicală directă a cavernei, evacuarea și curățirea sa ;

— corectarea leziunilor căilor excretoare şi restabilirea permeabilităţii acestora;
— corecţia chirurgicală a sechelelor tuberculozei vezicale.

Bibliografie

BUZELIN J. M. şi colab., *L'insuffisance rénale chronique des tuberculoses urinaires. Quelques réflexions à propos de 61 cas*, J. Urol. Néphrol., 1973, **79**, 232.

CHRISTIANSEN W. J., *Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases*, Medicine (Baltimore), 1974, *53*, 377.

CORIGLIANO B., LEEDOM J. M., *Renal tuberculosis*, în: *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J. eds.), vol. 1, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 673.

COTRAN R. S., PENNIGSTON J. E., *Urinary tract infections, pyelo- and reflux nephropathy*, în: *The Kidney*, 2nd ed. (Brenner B. M., Rector, F. C. eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 1571.

CUKIER J., *Renal tuberculosis*, în: *Nephrology* (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., eds.), J. Wiley and sons, New York, 1979, p. 1033.

ESCOBAR G. R., RESTREPO P. D., LONDONO H. C., *Tuberculosis urinaria*, în: *Nefrologia. Liquidos y Electrolitos* (Borrero. R. J. ed.), CIB, Medellin-Colombia, 1983, p. 173.

LATTIMER J. K., WECHSLER M., *Genitourinary tuberculosis*, în: *Cambell's Urology*, W. B. Saunders, Philadelphia, 1979, p. 557.

LOCKS M. O., *Tuberculosis*. În: *Communicable and Infectious Diseases* (Wehrle P. F., Top F. H. eds.), Mosby Co., St. Louis, 1981, p. 670.

MĂNESCU N., *Tuberculoza renală*, în: *Nefrologie clinică* (Zosin C., sub red.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1979, p. 489.

PAVEZ C., NICCA B., PRESSIA O., *Recherche systématique de la bacillurie asymptomatique chez 120 tuberculeux pulmonaires non sélectionnés*, Schweiz. med. Wschr., 1972, **107**, 877.

SARRE H., *Nierenkrankheiten*, Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 344.

SIMON H. B., WEISTEIN A. J., PASTERNAK M. S., SWARTZ M. N., KUNZ L. J., *Genitourinary tuberculosis: Clinical features in a general hospital population*, Amer. J. Med., 1977, **63**, 410.

VIVILLE C., LUDIG J. J., BENMANN F., *La tuberculose urogénitale en 1974*, J. Urol. Néphrol., 1974, **20**, 883.

h) Rinichiul în sifilis

În ciuda scăderii incidenţei sifilisului, boala mai pune încă probleme în practica medicală. Afectarea rinichiului este semnalată extrem de rar, atît în sifilisul secundar, cît şi în cel dobîndit şi congenital.

Tabloul clinicobiologic al sifilisului este caracteristic (Conu, 1976):

■ *Simptome generale* prezente în 20—30 % din cazuri şi manifestate prin: fenomene dureroase (cefalee, dureri osteocope şi de tip nevralgic); febră continuă sau intermitentă; poliadenopatie.

■ *Manifestări viscerale:* neurologice (meningită); digestive (hepatosplenomegalie, tulburări de tranzit, icter); pleurale (pleurezie bilaterală); oculare (irită, keratită, coroidită, nevrită optică).

■ *Manifestările cutanate* cu caracter specific: sifilide, leziuni neprupiginoase, nedureroase, de culoare roz pînă la arămiu, mai mult sau mai

puțin generalizate, cu tendința de a deveni circumscrise pe măsură ce apar mai tîrziu.

Biologic apare anemie hipocromă, hiperleucocitoză cu limfopenie și accelerarea VSH.

MANIFESTĂRILE RENALE

Morfopatologie. Leziunile renale descrise în evoluția infecției sifilitice se traduc prin nefrită interstițială congenitală, nefrită interstițială focală, nefrită gomoasă și nefropatie cronică sifilitică.

Nefrita interstițială congenitală se caracterizează printr-o inflamație cronică interstițială predominant perivasculară, cu prezența unui mare număr de treponeme în interstițiu, în celulele proximale și în lumenul tubular.

Nefrita gomoasă din sifilisul terțiar se manifestă prin gome sifilitice multiple, de dimensiuni variabile, localizate în grosimea corticalei.

Nefropatia cronică sifilitică se caracterizează prin modificări glomerulare extramembranoase și membranoproliferative care se pot însoți de sindrom nefrotic și care dispar uneori după tratamentul antiluetic. Mai sînt descrise și glomerulonefrite endo- și extracapilare (Losito și colab., 1979; Sanchez-Bayle și colab., 1983).

La microscopul electronic, celulele endoteliale apar tumefiate și se observă fuziuni podocitare, creșterea matricei mezangiale și uneori îngroșarea membranei bazale capilare. Apar de asemenea depozite electronodense subepiteliale (*humps*-uri) în care tehnicile de imunofluorescență evidențiază prezența de IgG sub forma unor depozite granulare discrete de-a lungul membranei bazale glomerulare (Eknoyan și Olivero, 1976).

Patogeneza nefropatiei din sifilis este explicată prin mecanism imunologic, cu depunere de complexe imune în rinichi (depozite granulare subepiteliale și mezangiale de IgG asociate de obicei cu C_3 și, mai rar, cu IgA).

Studiile histochimice și prin eluție au determinat prezența unui antigen care reacționează specific cu *Treponema pallidum* (Hill și colab., 1972; Sterzel și colab., 1974; Lebon și colab., 1975; Tourville și colab., 1976).

În puținele cazuri de afectare renală care s-au relatat în sifilis survine un sindrom nefrotic care debutează de obicei brusc cu edeme și proteinurie masivă, rareori asociat cu hematurie. Funcția renală este normală, ca și tensiunea arterială (Hamburger și colab., 1966; Royer și colab., 1973).

Apariția unui sindrom nefrotic drept consecință a sifilisului congenital a fost considerată rară, dar date mai recente ar indica o frecvență mai mare (8,3%: Eknoyan și Olivero, 1976).

Evoluția este favorabilă, cu vindecare completă, de regulă în decurs de 6 luni de la aplicarea tratamentului antiluetic (Lebon și colab., 1975). Uneori remisiunea este chiar spontană. Sindromul nefrotic sau proteinuria pot persista peste 18 luni în unele cazuri, dar totuși leziunile histologice dispar.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul nefropatiei luetice se adresează bolii de bază, conform schemelor recomandate în prezent.

Bibliografie

CONU A., *Dermato-venerologie*, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1976, p. 470.

DORMONT J., DELFRAISSY J.-F., *Infectious Diseases*. În: *Nephrology* (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., eds.), J. Wiley and Sons, New York, 1979, p. 7671.

EKNOYAN G., OLIVERO J., *The kidney in infectious diseases*. În: *The Kidney in Systemic Diseases* (Suki W. N., Eknoyan G. eds.), J. Wiley and Sons, New York, 1976, p. 203.

HAMBURGER J. și colab., *Néphrologie*, Flammarion, Paris, 1966.

HILL L. L., ZINGER D. B., FALLETA J., STASNEY R., *The nephrotic syndrome in congenital syphilis: An immunopathy*, Pediatrics, 1972, *49*, 260.

LEBON P., BEAUFILS H., NOBLE J. F., CHOMETTE J., AURIOL M., *Syndrome néphrotique et hépatite au cours d'une syphilis secondaire*, Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1975, **82**, 354.

LOSITO A., BUCIARELLI E., MASSI-BENEDETTI F., LATO M., *Membranous glomerulonephritis in congenital syphilis*, Clin. Nephrol., 1979, *12*, 32.

ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M., *Néphrologie pédiatrique*, Flammarion, Paris, 1973.

SANCHEZ-BAYLE M., ECIJA J. L., ESTEPA R., CAMBRONERO N. J., MARTINEZ M. A., *Incidence of glomerulonephritis in syphilis*, Clin. Nephrol., 1983, *20*, 27.

STERZEL R. B., KRAUSE P. H. SOBL H., KUHN K., *Acute syphilitic nephrosis: a transient glomerular immunopathy*, Clin. Nephrol., 1974, *2*, 164.

TOURVILLE D. R., BYRD L. H., KIM D. U., ZAJD D., LEE I., REICHMAN L. B., BASKIN S., *Treponemal antigen in immunopathogenesis of syphilitic glomerulonephrithis*, Amer. J. Path., 1976, *82*, 479.

i) Rinichiul în leptospiroză

În diverse leptospiroze (formele icterohemoragică, canicola, pomona ș.a.) survine foarte frecvent o afectare renală de intensitate variabilă care, histologic, este constatată aproape în toate cazurile (Penna și colab., 1963).

Tablou clinicobiologic. Leptospiroza debutează în general brusc, cu alterarea stării generale, febră, frisoane, herpes, congestie conjunctivală și/sau iridociclită, mialgii, cefalee, semne meningeale. La acestea se asociază o afectare hepatică (icter, hepatomegalie moderată, insuficiență hepatică de grad variabil), splenomegalie, sindrom hemoragipar, peteșii, gingivoragii, epistaxis, hemoragii miocardice și cerebrale și rareori afectare cardiacă severă.

Boala survine mai ales în sezonul cald, afectînd persoane expuse prin profesiune, înot sau pescuit, la contactul cu ape contaminate de rozătoare.

Biologic se constată trombocitopenie fără coagulopatie, VSH accelerat, fibrinogen crescut, prezența leptospirelor în sînge și în lichidul cefalorahidian în primele zile. Din săptămîna a doua de boală se constată creșterea titrului anticorpilor specifici (prin reacția de aglutinare-liză și reacția de fixare a complementului).

MANIFESTĂRILE RENALE

Afectarea renală poate apărea izolată sau mai deseori asociată cu cea hepatică, meningeală sau hemoragică (Heath și colab., 1965).

Morfopatologic. Rinichiul este mărit de volum și edemațiat.

Microscopic apar leziuni degenerative severe ale epiteliului tubular, cu hemoragii intraglomerulare și interstițiale (fig. 4.9). Infiltratul interstițial este constituit din limfocite polimorfonucleare și histocite, realizînd aspectul unei nefrite interstițiale focale. În stadiile precoce, afectarea este predominant corticală și în medulara externă, dar devine mai difuză pe măsură ce boala progresează. Leziunile interstițiale persistă o lungă perioadă de timp fiind urmate de cicatrice fibroase. Prin tehnica de impregnare argentică pot fi demonstrate la nivelul parenchimului renal prezența leptospirelor.

Alterațiile tubulare constau în dilatarea tubilor contorți distali. În cazurile cu insuficiență renală, modificările tubulare sînt mai severe și apar focare de necroză tubulară, nuclei mitotici și rupturi ale membranei bazale tubulare (Sitprija și Evans, 1970).

Modificările glomerulare sînt mai puțin marcate și sînt reprezentate în special de o hiperplazie moderată a mezangiului. Ghemurile glomerulare apar tumefiate cu creșterea volumului și numărului celulelor mezangiale. Infiltrația glomerulară polimorfonucleară este excepțională.

La microscopul electronic se constată la nivelul glomerulilor o fuziune focală a pedicelelor și zone de îngroșare a membranei bazale adiacente prin lărgirea laminei rara interne. Celulele epiteliale tubulare au un număr crescut de citozomi și un sistem activ de vezicule și vacuole apicale. Este caracteristică pierderea totală sau parțială a marginii „în perie" a celulelor proximale.

Patogeneza. Mecanismul alterărilor renale în leptospiroză poate fi variat. Leziunile tubulointerstițiale se datoresc probabil tulburărilor hemodinamice renale sau sistemice (cu ischemie tubulară secundară) ducînd deseori la necroză tubulară. Ar mai putea interveni un efect citotoxic direct al leptospirelor sau indirect (prin endotoxină) cu reacție inflamatorie secundară (Sitprija și Evans, 1970; Ganeval, 1978). În rare cazuri, se produc leziuni glomerulare cu alterarea celulelor glomerulare și a membranei bazale prin complexe imune circulante (Daoual și colab., 1978).

Tabloul clinicobiologic de afectare renală cel mai frecvent întîlnit este acela de insuficiență renală acută de tipul necrozei tubulare acute oligoanurice, mai rar insuficiență renală acută neoligurică sau insuficiență renală acută funcțională.

De obicei insuficiența renală acută este severă, cu retenție azotată importantă, datorată unui catabolism azotat intens, creșterea concentrației urinare a sodiului, scăderea raportului dintre osmolalitatea urinară și cea plasmatică (sub 1,2). Evoluția poate fi letală, dar variază cu vîrsta și serotipul de leptospiră implicat. În formele ușoare, apare proteinurie fără alterarea funcției renale. Nu se constată hipertensiune arterială sau edeme, nici în formele mai rare cu leziuni glomerulare (Nicolicioiu și colab., 1982).

Există o corelație strînsă între severitatea leziunilor renale, gradul deficitului funcțional și gravitatea clinică a manifestărilor renale.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluție. Leziunile histologice sînt potențial reversibile, funcția renală revenind la normal după instituirea tratamentului antibiotic. Biopsiile renale repetate arată dispariția leziunilor anatomopatologice (Simpson și colab., 1967). Moartea survine în 20—45% din cazuri, fiind legată mai ales de complicațiile viscerale (Celigny-Solac și Vilde, 1979; Nicolicioiu și colab., 1982). În formele cu evoluție favorabilă, funcția renală revine la valori normale (Simpson și colab., 1967; Zech și colab., 1973).

Tratamentul nefropatiei din leptospiroze se bazează pe terapia cu penicilină și/sau tetraciclină a bolii de bază și terapia insuficienței renale acute prin măsuri conservatoare și/sau dializă, uneori necesară zilnic.

Bibliografie

CELIGNY-SOLAC P., VILDE L. J., *Leptospiroses*, Conc. Médical, 1979, *101*, 4991.

DAOUAL P., MAHIEU P., BLOCH P., BARALE F., *Leptospirose avec immunisation anti-membrane basale glomérulaire*, Nouv. Presse méd., 1978, *7*, 3535.

GANEVAL D., *Les insuffisances rénales interstitielles aiguës*, Rev. Prat., 1978, *28*, 3827.

GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOȘAN, I., *Nefropatiile glomerulare*, Ed. Facla, Timișoara, 1983, p. 258.

HEATH C. W, ALEXANDER A. D., GALTON M. M., *Leptospirosis in the United States*, New Engl. J. Med., 1965, *273*, 857.

NICOLICIOIU M., ROMOȘAN I., MĂNESCU N., GOLEA O., GEORGESCU L., ZOSIN C., *Insuficiența renală prin leptospiroză*, Med. int. (Buc.), 1982, *24* 545.

PENNA D. O., DE BRITO T. și colab., *Kidney biopsy in human leptospirosis*, Amer. J. Trop. Med. Hyg., 1963, *12*, 896.

SIMPSON B., COK A. T., DIMOND A. H., BROWN M., THIN R. N. T., *Renal function after leptospirosis*, Brit. Med. J., 1967, *3*, 472.

SITPRIJA V., EVANS H., *The kidney in human leptospirosis*, Amer. J. Med., 1970, *49*, 780.

ZECH P., DUCLUZEAN R., BLANC-BRUNAT N., BERUARD M., BAUR P., BERTHET P., TRAEGER J., *Les formes rénales graves des leptospiroses. À propos de 15 cas d'insuffisance rénale aiguë*, Lyon méd., 1973, *230*, 177.

j) Rinichiul în difterie

Difteria este o boală infecțioasă acută provocată de bacilul difteric care se localizează pe diferite mucoase, cel mai frecvent pe amigdale (angina difterică) sau laringe și, mai rar, pe alte mucoase (conjuctivală, nazală, mucoase genitale), determinînd leziuni locale caracteristice, sub formă de edem și false membrane, iar prin difuzarea în organism a unei toxine foarte puternice, fenomene toxice în variate organe, care constituie esența și gravitatea bolii.

Epidemiologie. Altă dată, difteria era o boală foarte răspîndită, mai ales la copii. În prezent datorită vaccinării antidifterice, boala apare numai sporadic, la persoanele rămase neimunizate, mai ales în țările fără program de vaccinare. În țara noastră, difteria nu mai constituie o problemă majoră pentru sănătatea publică, anual survenind numai cîteva cazuri sau, excepțional, mici focare epidemice în colectivități incomplet vaccinate.

Difteria nu este însă eradicată ca infecție și circulația bacililor difterici continuă în zone largi din lume — omul fiind unicul rezervor de bacil difteric — ceea ce pledează pentru menținerea vaccinării antidifterice pentru o perioadă indefinită.

Etiologie. Agentul cauzal, *Corynebacterium diphteriae*, este un bacil gram-pozitiv, cu trei biotipuri : *gravis*, *mitis* și *intermedius*, și care secretă o exotoxină extrem de puternică pentru om, responsabilă de simptomele și gravitatea bolii.

Patogeneză. Bacilii difterici nu au putere invazivă. Ei rămîn cantonați la poarta de intrare : cel mai frecvent în mucoasa faringiană sau laringiană (excepțional alte mucoase) și uneori pe plăgi tegumentare unde se multiplică și secretă o exotoxină specifică extrem de citotoxică. Local, toxina produce leziuni caracteristice : inflamație, edem, necroză și exsudate fibrinoase cu aspect membranos și tendință extensivă. Exotoxina difuzează rapid în organism, determinînd o toxemie cu simptome generale și cu afinitate puternică pentru miocard, rinichi și țesutul nervos, unde determină leziuni de o gravitate variabilă, printr-o acțiune directă, citotoxică.

Toxina acționează la nivel celular, blocînd ireversibil procesul intracelular de sinteză a proteinelor. Într-un prim timp toxina se atașează de suprafața celulelor receptive prin fragmentul B, netoxic, al toxinei, după care fragmentul A, enzimatic (activ) al acesteia pătrunde în celule, în citosol. Sinteza proteinelor este blocată prin scindarea enzimatică a dinucleotidului de nicotinamidă-adenină în nicotinamidă și adenozindifosforiboză și legarea acesteia de translocaza celulară (factorul de elongație 2) pe care o face incapabilă de a mai adăuga aminoacizi la lanțul peptidic (Collier, 1967; Hoeprich, 1983). În acest mod, sinteza proteinelor încetează. La nivelul rinichilor, leziunile predomină în tubii renali și mai puțin în glomeruli. Leziunile s-au obținut și experimental în culturi celulare (Topciu și colab., 1966).

Numai toxina circulantă ori cea atașată de celule poate fi neutralizată de antitoxina din serul antidifteric, în timp ce toxina pătrunsă intracelular rămîne inabordabilă pentru antitoxină, procesul citotoxic devenind ireversibil.

Există o susceptibilitate diferită a celulelor organismului față de toxina difterică, celulele tubilor renali numărîndu-se printre cele mai sensibile. Există de asemenea și o susceptibilitate selectivă față de toxină în funcție de variate specii, celulele cele mai sensibile fiind cele de om, cobai și cîine, în timp ce cele de șoarece și de șobolan sînt relativ rezistente (Saelinger și colab., 1975). Leucocitele au o sensibilitate similară cu cea a celulelor somatice (Saelinger și colab., 1975).

Receptivitate și rezistență. Copiii se nasc cu o imunitate pasivă, transmisă de la mama imună, și care se pierde spre a 6-a lună de viață. Boala lasă, după vindecare, o imunitate durabilă.

Tablou clinic. Boala începe, după o incubație scurtă de 2—6 zile, cu variate manifestări clinice, în funcție de localizarea anatomică a infecției. Multe infecții evoluează însă inaparent clinic, lăsînd imunitate.

Angina difterică, expresie a infecţiei faringiene, se manifestă ca o angină cu depozite consistente (false membrane), edem local intens, adenopatie regională şi simptome generale grave, de toxemie (febră, astenie, vărsături, hipotensiune).

Difteria laringiană se manifestă cu simptome de laringită obstruantă, cu sufocaţie progresivă şi toxemie generală.

Alte localizări: difteria nazală, oculară, anală, vulvovaginală şi cutanată.

Date de laborator. Leucocitoză (peste 10 000/mmc) cu neutrofilie şi deviere intensă la stînga a formulei leucocitare. În urină: proteinurie, cilindrurie. Electrocardiograma (obligatorie) arată modificări de conducere şi leziuni difuze miocardice.

Complicaţiile sînt predominant toxice, prin tropismul toxinei pentru anumite organe; cele majore sînt:

— miocardita difterică care apare precoce sau tardiv, în 10—90% din cazuri, cu asurzirea zgomotelor cardiace, tahicardie, tulburări de conducere şi modificări ale ECG. Decesul poate surveni brusc sau treptat prin insuficienţă cardiacă;

— complicaţiile toxice nervoase care sînt frecvente (în 30% din cazuri), apărînd precoce sau tardiv sub formă de paralizii (mai ales ale vălului palatin sau oculare) sau ca nevrite periferice.

Diagnosticul difteriei se bazează pe aspectul clinic al leziunii locale, pe simptomele de toxemie şi pe datele epidemiologice (cînd există) şi se asigură prin examenul bacteriologic (obligatoriu): frotiuri şi culturi care pun în evidenţă bacilul difteric. Pentru testarea stării de receptivitate: reacţia Schick.

MANIFESTĂRILE RENALE

Morfopatologie. Interesarea rinichiului în difterie se caracterizează prin dezvoltarea unei nefrite interstiţiale acute difuze şi nesupurative. Rinichii apar măriţi de volum, palizi, de consistenţă scăzută. Corticala este îngroşată, iar decapsularea se face cu uşurinţă.

La microscopul optic se observă că interstiţiul este sediul unor infiltrate difuze sau focale de limfoplasmocite, eozinofile şi granulocite (fig. 4.10). Tubii renali prezintă leziuni de degenerescenţă granulară şi hialină (fig. 4.11).

Tablou clinic. Rinichiul este afectat în mod constant în difteria severă (malignă) şi frecvent (aproximativ 30% din cazuri) în formele medii şi uşoare de difterie. Leziunea renală se datoreşte acţiunii citotoxice a exotoxinei difterice, produse de tulpinile toxigene de bacil difteric şi care afectează predominant tubii renali (mai puţin glomerulii). În cazurile medii şi uşoare, afectarea rinichilor se exprimă numai prin oligurie uşoară, însoţită de albuminurie precoce şi de cilindri hialini şi epiteliali. Cu scăderea febrei, urina se normalizează în cîteva zile, atît clinic cît şi microscopic, fără sechele ulterioare.

În difteria severă, gravitatea leziunilor renale este paralelă cu acea a bolii. Tabloul dominant este de sindrom nefrotic, cu albuminurie masivă (8—10 g‰) și sediment bogat în cilindri hialini, leucocitari și hematici, care se mențin în difteria malignă pînă la *exitus lethalis*.

Diureza este afectată în sens de oligurie, însă nu atît de pronunțat ca în scarlatină, insuficiența renală fiind excepțional de rară în difterie (Jochmann și Hegler, 1924; Voiculescu, 1981).

Evoluție. Chiar și în formele severe de difterie, care evoluează favorabil, leziunile renale se vindecă, cronicizarea fiind o excepție (Jochmann și Hegler, 1924). O nefrită durabilă poate fi atribuită mai curînd unei suprainfecții cu *Streptococcus pyogenes*.

Prognosticul leziunilor renale în difterie este favorabil. Prognosticul difteriei ca boală este însă rezervat, letalitatea continuînd să rămînă constantă între 5 și 10%.

Tratamentul se bazează pe serul antidifteric, care trebuie aplicat cît mai precoce și mai rapid — inclusiv în suspiciuni clinice — deoarece orice întîrziere (de ore sau minute) poate face tratamentul specific inoperant (toxina intrată în celule nu mai poate fi neutralizată). Sterilizarea organismului de bacili difterici se obține cu eritromicină sau cu penicilină, clindamicină, tetraciclină.

Profilaxia difteriei se bazează pe imunizarea cu anatoxină difterică (toxoid), aplicată din prima copilărie și urmată de revaccinări, conform calendarului de imunizări al fiecărei țări.

Bibliografie

COLLIER R. S., *Effect of diphteria toxin on protein synthesis*, J. Mol. Biol., 1967, *25*, 83.

HOEPRICH P., *Infectious diseases*, 3rd ed., Harper et Row, Piladelphia, 1983.

JOCHMANN G., HEGLER C., *Lehrbuch der Infektionskrankheiten*, Berlin, J. Springer Verlag, 1924.

SAELINGER C. et al., *Interaction of C diphteriae toxin with phagocyte from susceptible and resistant species*, J. Infect. Dis., 1975, *131*, 431.

TOPCIU VL. și colab., *Sensibilitatea diferitelor culturi celulare față de toxina difterică*, Timișoara Med., 1966, *XI*, 415.

VOICULESCU M., *Boli infecțioase. Clinică și epidemiologie*, Ed. medicală București, 1981.

k) Rinichiul în febra tifoidă

Febra tifoidă este o boală infecțioasă acută specifică omului, determinată de bacilul tific care pătrunde în organism pe cale digestivă, afectînd sistemul limfatic intestinal, de unde pătrunde în sînge și provoacă o boală generală caracterizată prin: febră continuă, stare tifică, pete lenticulare, splenomegalie și tulburări digestive.

Epidemiologie. Febra tifoidă a bîntuit timp de secole, sub formă de epidemii. În prezent, datorită progresului igienei și măsurilor profilactice, febra tifoidă este în continuă scădere în Europa și America de Nord, însă continuă să fie răspîndită în zonele tropicale și subtropicale.

În țara noastră, morbiditatea prin febră tifoidă a fost redusă la cifre foarte mici (0,4/100 000 loc. în 1978).

Persistența surselor de infecție prin purtătorii cronici de bacili tifici nesterilizabili (omul : unic rezervor, prin excretorii fecali și urinari) ; riscul provocării epidemiilor hidrice ori alimentare, precum și riscul difuzării bolii din zonele globului unde boala este endemică ; apariția de tulpini de bacil tific rezistente la cloramfenicol și alte antibiotice constituie tot atîtea probleme de epidemiologie rămase încă nerezolvate.

Etiologie. Agentul patogen este bacilul tific (*Salmonella typhi*) care este sensibil, cu variații, la : cloramfenicol, ampicilină, cotrimoxazol.

Patogeneză. Febra tifoidă este o boală specifică omului (nu a putut fi reprodusă, ca atare, în mod experimental la animale). Bacilii tifici pătrund în organism pe cale digestivă unde se multiplică în intestinul subțire și invadează formațiile limfatice ale intestinului. Faza de multiplicare intestinală este urmată de invazia sîngelui, rezultînd o bacteriemie de intensitate variabilă, urmată de o stare de intoxicație a organismului (stare tifică) datorită endotoxinei tifice. Aceasta are o acțiune multiplă : piretogenă, neurotropă, cardiovasculară și leucopenizantă (medulotoxică). Bacilii tifici se pot localiza în diferite organe.

Vindecarea naturală se obține treptat, prin apariția anticorpilor antitifici. Între 2 și 5% din foștii bolnavi rămîn excretori permanenți de bacili tifici. În cazurile tratate precoce cu antibiotice, acest risc poate fi scăzut sub 1% (Balș și colab., 1955).

Receptivitatea față de boală este generală. Boala lasă o imunitate protectivă (durabilă), însă nu absolută.

Tablou clinic. Boala începe treptat, după o incubație de 7—12 zile. Netratată cu antibiotice, boala durează 3—4 săptămîni, curba febrilă avînd aspectul unui trapez. Primul septenar corespunde creșterii treptate a temperaturii, după care urmează un platou febril de circa 10—14 zile și apoi o perioadă de defervescență lentă. Principalele simptome : febră, cefalee, anorexie, bronșită difuză, bradicardie relativă, stare tifică, senzoriu tulbure, torpoare, splenomegalie, pete lenticulare pe abdomen, constipație ori diaree. Ulcerațiile formațiilor limfatice intestinale (plăcile Peyer) pot crea hemoragii intestinale (5—15% din cazurile netratate), ori perforații intestinale (1—2%).

Date de laborator: leucopenie cu limfocitoză relativă, neutropenie și aneozinofilie, trombocitopenie, anemie ; hemoculturi, uroculturi și coproculturi pozitive în mod uzual.

Febra tifoidă netratată generează o letalitate de 10%. Prin tratamentul antimicrobian, evoluția bolii se scurtează mult și complicațiile devin o raritate, iar letalitatea scade la 1%. Recăderile sînt posibile.

Pe lîngă forma comună de febră tifoidă, în mediul endemoepidemic, apar numeroase cazuri ușoare atipice și infecții inaparente.

Complicațiile febrei tifoide (netratate cu antibiotice) sînt frecvente (în peste 1/3 din cazuri) și variate : hemoragie intestinală, perforația intestinului, miocardite, flebite, arterite, hepatite, colecistită, pielonefrită, encefalită, osteomielită.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul se pune pe baza datelor clinice şi epidemiologice şi se confirmă prin examene bacteriologice (izolarea bacilului tific din sînge, scaun ori urină) şi serologice : reacția Widal repetată (titrul în creştere are valoare de diagnostic).

MANIFESTĂRILE RENALE

Morfopatologic. Endotoxemia şi bacteriemia din febra tifoidă determină leziuni renale cu un caracter predominant degenerativ. Rinichii apar măriți de volum şi greutate, capsula este sub tensiune. Pe secțiune, marginea se revarsă, consistența şi elasticitatea sînt scăzute, iar friabilitatea crescută. Aspectul este palid opac. Histologic, nefrocitele apar tumefiate (intumescente), cu o citoplasmă tulbure, cu granule fine care se dizolvă prin tratarea secțiunilor nefixate cu o soluție slab acidă. Nucleul este în parte mascat de granule intracitoplasmatice. La microscopul electronic, mitocondriile apar tumefiate, cu o scădere a densității matricei. Reacțiile inflamatorii interstițiale se manifestă prin infiltrate difuze de tip limfoplasmocitar şi macrofagic sau nodulare, dispuse de obicei în jurul unor microfocare de necroză. Macrofagele descrise ca celule tifice au o formă rotundă, cu citoplasmă abundentă şi cu nucleu picnotic, incluzînd resturi nucleare şi hematii. Capilarele apar mult dilatate, hiperemiate. Rareori se găsesc noduli tifici histopoliblastici caracteristici, care corespund stadiului de dezvoltare a ulcerațiilor intestinale.

Rinichiul şi căile urinare sînt afectate adesea (1—8% din cazuri) în febra tifoidă, mai ales în boala netratată cu antibiotice şi în formele severe. Aceste leziuni țin atît de endotoxemia tifoidică, cît şi de eliminarea frecventă a bacililor tifici prin urină, în 30—50% din cazuri uroculturile fiind pozitive. Bacteriuria începe din prima săptămînă de boală şi poate fi total asimptomatică sau însoțită de simptome urinare.

În unele cazuri leziunea pielorenală este datorită unei suprainfecții cu *E. coli* (Şerbănescu, 1939).

Formele clinice constă din : pielonefrită, pielită şi cistită, de la forme uşoare pînă la cele severe. În general, sînt trecătoare, dispărînd cu trecerea bolii acute, cu excepția unor cazuri de pielonefrită care se cronicizează.

Pielonefrita constituie manifestarea uzuală. În formele uşoare, se exprimă printr-o proteinurie discretă, „febrilă'' (şi, uneori, prin prezența cilindrilor hialini şi epiteliali), însoțită de oligurie, manifestări care dispar în convalescență, fără urmări.

În 2—3% din cazuri, pielonefrita poate lua un caracter sever, cu proteinurie, hematurie şi cilindri granuloşi. Într-un studiu clinic şi de laborator efectuat pe 907 bolnavi de febră tifoidă (netratați cu antibiotice) din perioada 1930—1940, în Clinica de Boli infecțioase din Bucureşti, am găsit o proporție de 8,2% de afectări renale pronunțate, cu azotemie între 80 şi 600 mg%, corespunzînd formelor severe şi letale. În unele cazuri s-au constatat pielite şi cistite cu *E. coli*.

Pielonefrita este determinată de localizarea pielorenală a bacililor tifici unde aceştia se multiplică, formînd focare infecțioase care pot rămîne cronice, favorizate, probabil, de leziuni pielorenale preexistente (litiază renală, pielonefrită colibacilară) (Şerbănescu, 1939). În astfel de cazuri,

pielonefrita devine cronică, cu excretarea de bacili tifici prin urină în mod durabil (ori toată viaţa). Purtătorii cronici urinari de bacili tifici sînt extrem de periculoşi din punct de vedere al contagiozităţii.

În cazurile de febră tifoidă tratate precoce cu antibiotice, constituirea de purtători cronici urinari devine o raritate.

Insuficienţa renală acută cu uremie se constată rar, în cazurile de febră tifoidă cu evoluţie severă, netratate cu antibiotice.

Sindromul hemolitic-uremic, manifestat prin hemoliză acută şi insuficienţă renală acută, constituie o complicaţie foarte rară a febrei tifoide (mai puţin de 40 cazuri publicate în literatură) (Baker şi colab., 1974). Într-o serie de 1 200 cazuri de febră tifoidă observate la spitalul Colentina, s-a constatat un singur caz cu un astfel de sindrom (Popescu, 1949). Unele din aceste cazuri survin la bolnavi din regiuni unde deficienţa în glucozo-6-fosfatdehidrogenază este frecventă, ceea ce poate explica fenomenul de hemoliză acută. Alţi autori au incriminat cloramfenicolul în producerea hemolizei.

Sindromul hemolitic-uremic apare mai frecvent în unele regiuni. Astfel Baker şi colab. (1974), studiind 48 bolnavi de febră tifoidă din Africa, l-au găsit în 6 cazuri (12,5%). Simptomatologia constă din icter, anemie, dureri abdominale, vărsături, trombocitopenie, acidoză şi anurie. După aceşti autori, sindromul s-ar datora unui proces de coagulare intravasculară localizată în reţeaua vasculară renală (diferită deci de tipul de coagulare intravasculară diseminată). Tratamentul efectuat a constat din administrarea de heparină, furosemid, transfuzii şi dializă peritoneală.

Prognosticul este rezervat în febra tifoidă netratată cu antibiotice sau diagnosticată tardiv. Prin tratamentul antimicrobian, letalitatea scade la 1%. Prognosticul manifestărilor renale este, de regulă, favorabil.

Tratamentul se face în condiţii de izolare obligatorie în spitale de boli infecţioase. Medicaţii eficace: cloramfenicol (antibiotic de elecţie), ampicilină, amoxicilină ori cotrimoxazol. În formele hipertoxice cu encefalită, cortizonicele pe cale i.v. (timp de 4—5 zile) sînt necesare şi salvatoare.

Profilaxia constă în igiena personală şi alimentară strictă, controlul şi educarea excretorilor cronici de bacili tifici. Încercările de sterilizare ale acestora dau numai uneori rezultate (cură lungă cu antibiotice, colecistectomie).

Imunizarea antitifică (parenterală ori orală) nu se practică de rutină, ci numai în zone endemoepidemice şi în situaţii excepţionale.

Bibliografie

BALŞ M. şi colab., *Influenţa tratamentului precoce antimicrobian asupra stării de purtător de bacil tific*, Igiena, 1955, *3*, 35.

BAKER N. M. et al., *Haemolytic-uraemic syndrome in typhoid fever*, Brit. Med. J., 1974, *2*, 84.

POPESCU P., *Complicaţiile febrei tifoide. Studiu clinico-statistic pe 1200 cazuri*, Teză de doctorat, Bucureşti, iunie, 1949.

ȘERBĂNESCU F., *Infecțiuni colibacilare în cursul febrei tifoide*, Teză de doctorat, București, 1939.
VOICULESCU M., *Contribuții la studiul febrei tifoide. Studiu clinic și de laborator pe 907 cazuri de febră tifoidă*, Teză de doctorat, București, iunie 1941.

l) Rinichiul în dizenteria bacilară

Dizenteria bacilară (shigelloza) este o boală infecțioasă acută, care rezultă prin infecția intestinului gros cu variate specii ale genului Shigella și este caracterizată clinic prin diaree cu mucozități, exsudat purulent și sînge, febră, colici abdominale, tenesme și adesea fenomene toxice generale.

Epidemiologie. Dizenteria bacilară este răspîndită pe întregul glob, fiind endemică atît în zonele tropicale cît și în cele temperate. Epidemii apar mai frecvent în zonele tropicale și în special în colectivități cu igienă deficitară, spitale de boli mintale, colectivități de copii. Majoritatea cazurilor apar la copii. Se consideră că există o subestimare a incidenței reale a infecției dizenterice, din cauza numeroaselor forme ușoare și atipice care rămîn nediagnosticate (pentru fiecare caz cunoscut, alte 9 cazuri necunoscute).

În prezent, morbiditatea prin dizenterie bacilară continuă să fie o problemă de sănătate publică pentru multe țări. O morbiditate mai scăzută se întîlnește în Europa — inclusiv în țara noastră — și în America de Nord. În schimb, în zone din sud-estul Asiei și Americii Centrale, continuă să apară epidemii cu caracter grav.

Elucidarea imunității prin dizenterie și găsirea unui vaccin eficace, supravegherea chimiosensibilității bolnavilor dizenterici, ținînd seama de instalarea rezistenței acestora față de multiplele antibiotice, constituie probleme epidemiologice de rezolvat.

Etiologie. Genul Shigella cu patru specii: *Sh. dysenteriae*, *Sh. flexneri*, *Sh. boydii*, *Sh. sonnei*. Omul este singurul rezervor de germeni.

Patogeneză. Bacilii dizenterici pătrund în organism pe cale orală și, favorizați de hipoaciditatea gastrică, ajung în intestinul gros unde se multiplică în mucoasă. Puterea lor invazivă este limitată la mucoasă unde rămîn cantonați. Bacteriemii apar excepțional de rar, la indivizi lipsiți de rezistență (sugari, stări de imunodeficiență, stări agonice). Bacilii difterici acționeală local, punctul de atac inițial fiind epiteliul mucoasei, unde realizează o inflamație, cu formarea de mucus, zone de necroză și ulcerații, acoperite cu exsudat fibrinos și purulent. Ulcerațiile se extind pînă la *muscularis mucosae*, afectînd și plexurile nervoase intestinale.

În patogeneza dizenteriei produse de bacilul Shiga (*Shigella dysenteriae*) (Keutsch și Jacewicz, 1977) intervine și o exotoxină (descoperită de Shiga, în 1903) cu efect neurotoxic, enterotoxic și citotoxic. Pe lîngă efectul local, această enterotoxină se absoarbe pe cale sanguină, acționînd asupra centrilor nervoși și determinînd o stare toxică severă, responsabilă de gravitatea dizenteriei cu bacilul Shiga.

Pe plan local, leziunile mucoasei intestinale produse de enterotoxină duc la o secreție abundentă de apă și electroliți, urmată de evacuări repe-

tate de scaune diareice şi de realizarea unor tablouri variate de deshidratare şi dezechilibru hidroelectrolitic, care se reproduc cu toxina şi la animale (Keutsch şi Jacewicz, 1977).

Cercetări efectuate de Keutsch şi Jacewicz, 1977, şi de Levine şi colab., 1973, au demonstrat că şi celelalte specii de Shigella produc o toxină cu efect citotoxic, care se adaugă la efectul invaziei locale bacteriene.

În patogeneza dizenteriei bacilare intervin deci două mecanisme: invazia bacteriană locală a mucoasei şi acţiunea enterotoxinei (Levine şi colab., 1973)

Tablou clinic. Manifestările clinice sînt variate : de la diareea simplă (enterocolită acută), la forma comună şi pînă la dizenteria toxică. În forma comună, după o incubaţie de 1—3 zile, debutul este brusc, cu colici abdominale, diaree, tenesme. Scaunul dizenteric tipic este cantitativ redus şi alcătuit din mucozităţi, sînge, puroi, şi lichid intestinal. Evacuările sînt repetate (scaune fără număr) şi se însoţesc de febră şi de grade variate de deshidratare şi pierderi de electroliţi. În formele severe se adaugă fenomene toxice generale.

Examenele de laborator arată anemie, leucocitoză cu neutrofilie şi grade variate de hemoconcenraţie, însoţită de pierderi de Na, K, Ca şi de azotemie crescută. În dizenteria severă tabloul sanguin poate fi leucemoid sau, uneori, hemolitic.

Complicaţii : tulburări de digestie şi nutriţie, anemie, caşexie, nevrite periferice, artrite, sindrom Reiter.

Diagnosticul pozitiv se face pe baza simptomelor clinice (aspectul scaunului, în special) şi se confirmă în mod obligatoriu prin examenul bacteriologic (coprocultura) prin care se diagnostichează şi diferite forme atipice şi fruste.

MANIFESTĂRILE RENALE

Morfopatologie. Modificările structurale ale parenchimului renal sînt necaracteristice şi se manifestă sub forma unor reacţii inflamatorii acute nepiogene sau piogene, cu edem interstiţial şi microfocare de necroză. Ocazional, inflamaţia acută poate să evolueze către o inflamaţie cronică interstiţială, ca urmare a unei dizenterii bacilare recurente.

În mod uzual, manifestările renale în dizenteria comună sînt discrete şi pasagere (oligurie, proteinurie şi cilindri hialini) şi dispar în convalescenţă.

În dizenteria severă, produsă îndeosebi de *Shigella dysenteriae*, serotip 1, se instalează odată cu tulburări umorale profunde (hemoconcentraţie şi scăderea valorilor de Na, K şi Ca), insuficienţa renală acută, cu tabloul clasic de oligurie (anurie) şi uremie, însoţită de anemie şi trombocitopenie, stare de toxemie cu tulburări neuropsihice.

Patogeneza acestei manifestări renale severe se explică prin toxemia produsă de exotoxina bacilului Shiga, la care se adaugă pierderile mari hidroelectrolitice, pe cale digestivă, prin diaree şi vărsături.

În mod excepţional, stări grave de toxemie, cu insuficienţă renală şi evoluţie letală se pot produce şi în dizenteria cauzată de celelalte specii

(*Sh. flexneri, Sh. sonnei*), îndeosebi în cazurile de infecție cu doze masive de germeni. Un focar familial de 5 cazuri severe și 2 cazuri letale, cu *Sh. sonnei*, a fost semnalat de noi (Voiculescu și colab., 1959); cazuri similare au fost semnalate și de alți autori.

Sindromul hemoliticouremic are un **tablou clinic** foarte grav realizat în dizenteria severă (cu bacil Shiga) și constînd din asocierea anemiei hemolitice cu trombocitopenie și insuficiență renală acută. Descris de Gasser și colab., în 1955, acest sindrom se numără printre cauzele frecvente ale insuficienței renale acute ale copilului, în unele regiuni ale lumii : Bangladesh, India, America Centrală (Gianantorio și colab., 1964). Într-o serie de 207 cazuri de dizenterie cu bacil Shiga, provenite din Bangladesh, din 19 copii care au prezentat acest sindrom, însoțit de azotemie marcată (peste 100 mg/dl), 9 au murit (Koster și colab., 1978). Cercetările efectuate au demonstrat că acest sindrom grav din dizenteria bacteriană se însoțește de o endotoxemie, plecată de la leziunile colorectale și care determină o coagulopatie cu microangiopatie renală și anemie hemolitică.

Prognostic. Evoluția manifestărilor renale în dizenteria comună este favorabilă și fără sechele. În dizenteria severă și, în special, în cea însoțită de sindromul hemoliticouremic, prognosticul este grav.

Tratamentul dizenteriei bacilare se face în condiții de izolare și se bazează pe dietă, hidratare pe cale orală cu soluția standard OMS sau pe cale i.v. cu soluții hidroelectrolitice, precum și cu antibiotice, care contribuie la vindecare scurtînd durata clinică a bolii și a stării de purtător, inclusiv a contagiozității.

Profilaxia dizenteriei bacilare constă în igienă generală și alimentară. Chimioprofilaxia se aplică rar. Profilaxia specifică cu vaccin antidizenteric este în curs de introducere.

Bibliografie

GASSER C. et al., *Haemolitisch-Urämische Syndrome*, Schweiz. Med. Wschr., 1955, *85*, 905.
GIANANTORIO C. et al., *The hemolytic-uremic syndrome*, J. Pediat., 1964, *64*, 478.
KEUTSCH G., JACEWICZ M., *The pathogenesis of Shigella diarrhea*, J. Infect. Dis., 1977, *135*, 552.
KOSTER FR. et al., *Hemolytic-uremic syndrome after Shigellosis*, New Engl. J. Med., 1978, *298*, 927.
LEVINE M. et al.,*Pathogenesis of Shiga disentery*, J. Infect. Dis., 1973 *127*, 261.
VOICULESCU M. și colab., *Infecții grave și letale cu Sh. sonnei*, J.M.E.I., 1959, *7*, 57.

m) Rinichiul în holeră

Holera este o boală infecțioasă acută cauzată de vibrionul holeric, care se multiplică în intestinul subțire, unde secretă o enterotoxină cu acțiune specifică asupra mucoasei intestinale, provocînd pierderi mari de lichid intestinal și electroliți, urmate de șoc hipovolemic, acidoză metabolică și moarte rapidă în peste 50% din cazurile netratate.

Insuficienţa renală acută este secundară hipoxiei prelungite şi poate contribui la evoluţia fatală a bolii.

Epidemiologie. Holera este prezentă de secole în Asia sub formă de epidemii, care în timpurile moderne s-au extins spre Vest, în Africa şi Europa. Începînd din 1961, evoluează cea de-a şaptea pandemie, cu debut în Indonezia şi tendinţă de expansiune spre Vest (60 000—150 000 cazuri declarate, pe an). În ultimele decenii, au apărut în mai multe ţări îmbolnăviri sporadice şi focare epidemice declanşate de cazuri de „import" din regiunile endemice.

Dată fiind circulaţia actuală intensă de persoane între ţări şi continente, vigilenţa epidemiologică faţă de importul de holeră se impune pentru fiecare ţară.

O serie de probleme epidemiologice legate de această gravă boală au rămas încă nerezolvate: soluţionarea dificultăţilor în aplicarea terapiei moderne în toate regiunile endemice; găsirea unor metode farmacologice de blocaj a pierderii de lichide provocate de acţiunea toxinei; perfecţionarea imunizării antiholerice.

Etiologie. *Vibrio cholerae*, bacil gram-negativ cu două serotipuri majore (Inaba şi Okawa) şi cu o serie de biotipuri dintre care cel mai important este biotipul El Tor. În prezent biotipul El Tor este predominant.

Patogeneză. Vibrionii holerici pătrund în tubul digestiv şi, favorizaţi de hipoaciditatea gastrică, se localizează preferenţial în intestinul subţire, unde mediul alcalin este favorabil multiplicării lor. Vibrionii holerici nu au putere invazivă: ei rămîn cantonaţi în intestinul subţire unde secretă enterotoxina holerică, responsabilă de simptomatologia bolii.

Enterotoxina este compusă din două componente (A şi B). Prin cea de-a doua, ea aderă (ireversibil) la monosialogangliozizii GM_1 din peretele intestinal, după care, componenta A (activă) a toxinei pătrunde în celulele epiteliale unde stimulează direct formarea adenilciclazei, o enzimă a cărei activitate creşte de 6 ori. Această creştere duce la o acumulare crescută de AMP ciclic (3'-5'-monofosfat de adenozină ciclică), care acţionează în dublu sens asupra circulaţiei de fluid în intestin: pe de o parte provoacă aici o secreţie abundentă de lichid izotonic cu plasma şi, pe de altă parte, împiedică absorbţia de apă şi electroliţi din intestin prin depăşirea capacităţii de absorbţie a colonului.

Fluidul excretat în intestin este similar cu plasma, avînd însă o concentraţie de bicarbonat de 2 ori mai mare, iar de K de 5 ori mai mare faţă de plasmă.

Pierderile de lichid cu electroliţi (Na, Cl, K, Ca) prin diaree sînt considerabile, ajungînd la un litru pe oră. Rezultatul constă într-o puternică deshidratare, cu şoc hipovolemic, acidoză metabolică şi insuficienţă renală acută.

Tablou clinic. După o incubaţie scurtă (1—3 zile), debutul este brusc, cu colici abdominale, scaune diareice frecvente, apoase, cu aspect riziform, în cantităţi considerabile (10—15 l/24 ore), crampe musculare, conducînd la o stare de deshidratare accentuată, oligurie, anurie şi finalmente colaps algid şi exitus.

În cazurile cu evoluție favorabilă, scaunele diareice încetează, dar tulburările umorale persistă și, necorectate, pot duce la exitus și în acest stadiu.

Date de laborator: hiperleucocitoză, hematocrit ridicat și acidoză metabolică, azotemie mare.

Complicații sînt posibile prin suprainfectare bacteriană.

Pe lîngă forma comună, mai există forme severe și numeroase forme abortive și fruste.

Diagnosticul se face pe baza datelor clinice și a anamnezei epidemiologice (de mare valoare pentru diagnostic) și se confirmă prin examenul bacteriologic al scaunului: coproculturi pe medii adecvate, urmate de identificarea germenilor prin seruri specifice și caractere biochimice.

Holera trebuie *diferențiată* de toxiinfecțiile alimentare severe, de enterocolita stafilococică, de dizenterie etc.

MANIFESTĂRILE RENALE

Toxina holerică acționează numai asupra mucoasei intestinale (efect enterotoxinic) prin mecanismul amintit mai sus (fără a leza histologic mucoasa), cu excepția unei congestii difuze a acesteia (aspect de hortensie).

Tablou clinic. Suferința renală din holeră constă dintr-o *insuficiență renală acută*, cu diferite grade de intensitate, și este secundară șocului hipovolemic, cu acidoză metabolică necompensată și uremie, provocat de marile pierderi hidroelectrolitice care se produc în cursul bolii. Insuficiența circulatorie, cu hipotensiune prelungită și hipoxia și anoxia create, conduc la leziuni degenerative renale (necroză tubulară acută), exprimate prin albuminurie și cilindrurie, oligurie și anurie. Bolnavii sucombă în colaps algid, cu acidoză metabolică și azotemie mare.

În cazurile tratate, care evoluează spre vindecare, diureza se reia, modificările umorale se normalizează și alterările renale retrocedează complet, fără urmări.

Prognosticul este grav în holera comună și severă (peste 50% letalitate). Prognosticul manifestărilor renale în holera care se vindecă este bun.

Tratamentul constă în primul rînd din corectarea rapidă a pierderilor de fluide și electroliți (combaterea acidozei și a hipovolemiei sînt în special importante) cu soluții adecvate, injectabile (soluția „5—4—1"*, ori soluția Ringer lactat) sau pe cale orală (soluția cu formula OMS conținînd clorură de sodiu, clorură de potasiu, bicarbonat de sodiu și glucoză). Medicația antimicrobiană (tetraciclina — de elecție — sau furazolidonul ori cotrimoxazolul) scurtează evoluția bolii și suprimă starea de purtător de vibrion.

Profilaxia constă din măsuri de sanitație și igienă, supraveghere epidemiologică. Profilaxia specifică cu vaccin antiholeric dă rezultate modeste. În cazuri speciale se poate recurge la chimioprofilaxie (tetraciclină ori furazolidon).

---

* 5 g NaCl + 4 g bicarbonat sodiu + 1g KCl

Bibliografie

BENYATOJATI C. et al., *Acute renal failure in asiatic cholera*, Ann. Intern. Med., 1960 *52*, 960.
CARPENTER GH., *Mechanisms of bacterial diarrheas*, Amer. J. Med., 1980, *68*, 313.
VOICULESCU M., *Patogenia diareilor acute infecțioase*, Viața med., 1983, *5*, 193.

n) Rinichiul în bruceloză

Boală infecțioasă, sistemică, produsă de specii din genul Brucella, transmise omului de la animale, bruceloza se caracterizează printr-un polimorfism clinic în care simptomele dominante sînt febra (neregulată ori ondulantă), însoțită de frisoane și transpirații profuze, astenie și algii variate, evoluînd acut, subacut ori cronic și cu recidive frecvente.

Boala se manifestă prin multiple afectări organice și tisulare. Afectarea renală nu prezintă însă o importanță semnificativă pentru evoluția brucelozei.

Epidemiologie. Boala este prezentă pe întregul glob, fiind însă foarte răspîndită în țările mediteraneene ale Europei, în Africa, Mexic și America de Sud.

În țara noastră, bruceloza umană este practic eradicată, în urma unei combateri sistematice a bolii la animale. În prezent, apar numai rar cazuri sporadice, de obicei de import. Suprimarea brucelozei pe plan mondial va fi foarte dificilă, dat fiind imensul rezervor animal de infecție.

Boala are un pronunțat caracter profesional. Veterinarii, zootehnicienii, muncitorii de abator sînt cei mai vizați, dar orice persoană care consumă produse animale (lapte, brînză) se poate îmbolnăvi.

Agent etiologic : *Brucella melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* și (foarte rar) *B. canis* (cocobacili gram-negativi).

Patogeneză. Bruceloza este o boală sistemică în care brucelele se comportă ca paraziți intracelulari, determinînd reacții tisulare de tip granulomatos, fenomene de sensibilizare și toxice, determinate de endotoxina bruceloasă.

Brucelele pătrund în organism pe cale cutanată ori digestivă, după care trec în sînge și sînt încorporate de leucocitele neutrofile, care, astfel încărcate cu brucele, ajung în organele bogate în țesut reticuloendotelial unde are loc proliferarea maximă a brucelelor. Localizarea intracelulară a acestora explică dificultatea terapeutică de sterilizare a organismului infectat și tendința la cronicizare a bolii. Diseminarea hematogenă, care urmează după multiplicarea brucelelor, conduce la infecția variatelor organe și țesuturi, unde determină reacții tisulare de două tipuri :

— focare inflamatorii de tip granulomatos (granulomul brucelos) constituit din mononucleare, celule epitelioide și celule gigante (aspect asemănător cu sarcoidoza și tuberculoza).

— focare supurative (uneori chiar cazeoase) în variate țesuturi și organe (osteomielită, orhită, hepatită, nefrită).

Concomitent se dezvoltă o stare de sensibilizare la antigenul brucelos, responsabilă de o parte din simptomele bolii, precum și o stare de toxemie, creată de punerea în libertate a endotoxinei bruceloase.

Tablou clinic. După o perioadă de incubație variabilă (5—30 zile), boala debutează acut sau insidios, cu febră, frisoane, cefalee, astenie, transpirații profuze, artralgii, stare depresivă, anxietate, hepato- și splenomegalie, adenopatii, erupții diverse („boala cu o sută de fețe"). Orice organ și țesut poate fi afectat, realizîndu-se: pneumonii, miocardite, hepatite, artrite, osteomielite (vertebrală), orhită, meningită, encefalită, nefrită. Avortul este uzual la gravide (ca și în boala la animale).

Evoluția este acută, subacută ori cronică (luni și ani de zile). Există și numeroase infecții subclinice.

Diagnosticul se suspectează pe baza datelor clinice și epidemiologice și se precizează prin examenul de laborator prin:

— izolarea brucelei (hemocultură, medulocultură, culturi din abcese);

— reacții serologice: reacția de aglutinare (lentă sau rapidă pe lamă), RFC, detectarea anticorpilor de tip IgM (pentru boala acută) sau IgG (pentru boala cronică).

MANIFESTĂRILE RENALE

Morfopatologie. Brucela elaborează endotoxine, care determină manifestări clinice cu caracter acut, subacut sau cronic. Prin diseminare hematogenă, germenii afectează preferențial celulele reticulohistocitare din măduvă, splină, ficat și rinichi.

La nivelul rinichiului determină leziuni nodulare asemănătoare cu cele din tuberculoză. Se observă celule gigante cu o citoplasmă bizară și un mare număr de infiltrate interstițiale de tip leucocitar și plasmocitar (nefrită interstițială).

Tablou clinic. Determinările renale în bruceloză, deși relativ frecvente, nu constituie însă o simptomatologie dominantă în tabloul clinic al bolii. Într-o serie de 85 cazuri de bruceloză observate de noi între 1950 și 1956, determinările renale au fost prezente în 18 cazuri (Voiculescu și colab., 1956).

Leziunile renale se prezintă sub două forme:

* nefrita interstițială difuză cu proteinurie, sediment urinar patologic (hematurie, leucociturie, cilindrurie) și retenție azotată;

* focare supurative renale (abcese) urmate de scleroză și uneori de calcifieri renale.

Evoluția în cazurile netratate devine cronică, simulînd o pielonefrită sau o tuberculoză renală (Hoeprich, 1983).

Prognosticul leziunilor renale depinde de precocitatea diagnozei și de aplicarea corectă a tratamentului antimicrobian.

Letalitatea în bruceloza acută (netratată): 2—3% (în bruceloza cu *B. melitensis*) și mai redusă în celelalte forme de bruceloză.

Tratament. Schema terapeutică cea mai adecvată este asocierea tetraciclinei cu streptomicina, timp de 21 zile, după care, alte 21 zile, se administrează numai tetraciclină. Se repetă în caz de recidivă. Alte antibiotice active: cotrimoxazol (6 săptămîni) și rovamicină. Asocierea

Scanned with OKEN Scanner

rifampicinei cu cotrimoxazolul a dat rezultate bune după unii autori. În formele severe, cu fenomene toxice şi alergice, corticosteroizii sînt indicaţi.

Profilaxia constă din eradicarea bolii la animale. O informare reciprocă între sectorul medical veterinar şi cel uman este necesară, precum şi măsuri de protecţia muncii în sectorul zootehnic.

Bibliografie

HOEPRICH P., *Infectious Diseases* (chap. 138; *Brucellosis*), 3rd ed., Harper and Row, Philadelphia, 1983.

VOICULESCU M. şi colab., *Aspecte clinice şi terapeutice ale brucelozei în RPR*, în: *Conferinţa asupra zoonozelor*, Bucureşti, 29—30 iunie, 1956.

o) Rinichiul în lepră

Boală infecţioasă cronică determinată de bacilul Hansen (*Mycobacterium leprae*), lepra este caracterizată printr-o incubaţie foarte lungă (ani de zile) şi printr-un larg spectru de manifestări diferite: cutanate, mucoase, organice şi nervoase, şi prin forme clinice variate, de la cele localizate, relativ benigne, ale leprei tuberculoide şi trecînd prin formele intermediare, pînă la formele extensibile şi grave ale leprei lepromatoase, însoţite de bacteriemie.

Leziunile renale în lepră apar, de regulă, în formele extinse sau în cele cu reacţii de tipul eritemului nodos (lepromatos).

Epidemiologie. Prevalenţa leprei, pe întregul glob, se apreciază la 12—15 milioane de bolnavi, răspîndiţi în toate ţările lumii (Bullock, 1978), dar cu o incidenţă mai mare în ţările tropicale şi subtropicale unde, în anumite zone, ajunge la 5 cazuri/1 000 locuitori. Omul este singurul rezervor de germeni.

În prezent dispunem de o medicaţie eficace antimicrobiană, care permite ca tratamentul bolii, odată cu suprimarea contagiozităţii, să se poată efectua în condiţii corespunzătoare ca spitalizare şi izolare.

Probleme încă nerezolvate: cultivarea bacilului Hansen, obţinerea unui vaccin şi diagnosticul formelor subclinice.

Etiologie. *Mycobacterium leprae* (descoperit de Hansen, în 1873). Deşi este primul microb patogen descoperit, nu s-a reuşit pînă acum cultivarea sa. Transmiterea este posibilă numai la unele rozătoare imunodepresate şi la animalul armadillos (*Dasypus sexcinctus*) *.

Patogeneză. Lepra este o boală „model" ca perturbaţie imunologică (Bullock, 1978). La un pol al spectrului imunologic se află imunitatea celulară intactă, cu reacţii de hipersensibilizare întîrziată (caracteristice formelor benigne), după care urmează stadii intermediare de pierdere

* Mamifer mic, răspîndit în zonele calde ale celor două Americi, aparţinînd familiei Dasypodidae (tatu).

treptată a stării alergice, pînă la celălalt pol, caracterizat prin anergie şi pierderea imunităţii celulare (caracteristice leprei lepromatoase, cu bacteriemie).

Perturbarea imunităţii celulare se pune în evidenţă prin teste negative pentru hipersensibilitatea de tip întîrziat. Anumite subpopulaţii de celule cu funcţii imunosupresoare intervin în această perturbaţie imunologică.

Activitatea serologică în cursul leprei se caracterizează prin apariţia de anticorpi specifici, care dau test VDRL fals-pozitiv, autoanticorpi (factor antinuclear, reumatoid), crioglobuline, proteina C-reactivă crescută etc.

În patogeneza leprei sînt incriminaţi factori genetici şi socio-economici.

În forma cea mai gravă, lepra lepromatoasă, caracterizată prin anergie, se produce o bacteriemie foarte densă (10^4 bacili/ml de sînge venos) (Levy, 1983), bacilii leproşi putînd fi prezenţi în orice organ.

Tabloul clinic al leprei are un spectru variat. După o incubaţie foarte lungă (2—12 ani), boala începe în mod nedefinit cu modificări cutanate necaracteristice : macule hipopigmentate, ori eritromatoase, hipoestezice.

În forma tuberculoidă apar papule şi noduli (tuberculi), modificări pigmentare ale tegumentului şi induraţii ale nervilor, cu zone anestezice. Leziunile sînt circumscrise şi asimetrice. În formele intermediare, leziunile cutanate sînt mai pronunţate.

În forma lepromatoasă modificările cutanate sînt numeroase, simetrice (infiltraţie difuză bacilară), deseori ulcerate, însoţite de ulceraţii ale mucoasei tractului respirator, sistemului limfatic, testicule, precum şi ale globului ocular (irită, cheratită). Figura este deformată prin leziuni (nasul turtit), pacientul avînd un aspect particular (facies leonin).

În leziunile cutanate, bacilii leproşi sînt foarte numeroşi, ajungînd la 10^9/g de ţesut (Bullock, 1978) ceea ce conferă acestei forme o mare contagiozitate. Nervii periferici sînt afectaţi, ceea ce conduce la pierderea sensibilităţii, la deformaţii şi mutilări ale membrelor.

În cursul leprei, tratate cu substanţe antimicrobiene, apar modificări de tipul eritemului nodos, uneori recidivant, însoţit de glomerulonefrită.

Evoluţia leprei tuberculoide este lentă, cu tendinţă la vindecare şi cu răspuns bun la tratamentul antimicrobian. Evoluţia leprei lepromatoase este gravă şi cu tendinţă la recăderi (1—6%), în ciuda tratamentului.

Diagnosticul se suspectează pe baza datelor clinice şi epidemiologice şi se confirmă prin punerea în evidenţă a bacililor acidorezistenţi, în frotiurile cu material patologic recoltat din leziunile cutanate şi prin examenul histopatologic al leziunilor recoltate prin biopsie. Testele cutanate nu au valoare de diagnostic.

MANIFESTĂRILE RENALE

Morfopatologie. Rinichiul poate să fie interesat în evoluţia leprei în cadrul unor complicaţii şi manifestări sistemice ca amiloidoza şi eritemul nodos.

Nefropatia amiloidă nu prezintă aspecte lezionale particulare față de nefropatia amiloidă din alte boli cronice. Apare asociată cu amiloidoza splinei și ficatului.

Eritemul nodos este o complicație care apare îndeosebi în lepra lepromatoasă. La nivelul rinichiului se manifestă printr-o vascularită alergică cu edem și turgescența celulelor endoteliale, precum și prin infiltrate celulare micronodulare constituite din limfohistocite.

Manifestările renale sînt prezente în lepra lepromatoasă, cu bacteriemie, sub forma unei glomerulonefrite de tip proliferativ (Shwe și Woodroff, 1972). Pacienții cu eritem nodos lepros, frecvent în lepra multibacilară, dezvoltă — mai ales în cursul tratamentului antimicrobian — leziuni de glomerulonefrită (prin mecanism imun : formarea și depunerea de complexe imune în glomeruli).

Formele de lepră lepromatoasă sînt expuse — în caz de netratare — la dezvoltarea unei amiloidoze secundare.

Prognosticul leprei este mai bun pentru forma tuberculoidă și rezervat pentru forma lepromatoasă.

Tratamentul se face cu sulfone (Dapsone) și, ulterior, cu Acedapsone pe cale orală : cel puțin 5 ani, în forma tuberculoidă, și cel puțin 10 ani (ori toată viața), în cea lepromatoasă. Tratamentul se completează cu Rifampicină pentru cîteva luni la începutul tratamentului, întrucît este mai bactericidă decît sulfona. În cazurile rezistente la acest tratament se recurge la Clofazimină și Etionamidă.

Profilaxie. Depistare precoce. Chimioprofilaxia contacților cu Dapsone ori cu Acedapsone. În lipsa unui vaccin specific, vaccinul BCG a dat unele rezultate (20% protecție).

Bibliografie

BULLOCK W., *Leprosy : a model of immunological perturbation in chronic infection*, J. Infect. Dis., 1978, *137*, 3 1.

LEVY L., *Leprosy*, in : *Infectious Diseases*, 3rd ed (P. Hoeprich ed.), Harper and Row, Philadelphia, 1983.

SHWE T., WOODROFF A. W., *Renal involvement in leprosy*, Trans. R. Soc. Trop. Med., 1972, *66*, 26.

B. RINICHIUL ÎN INFECȚIILE VIRALE

Potențialul patogen al virusurilor față de rinichi constituie un domeniu de mare interes și în continuă explorare, în ultimile decenii. Nefropatiile virale erau prea puțin cunoscute de clinicieni și numai treptat recunoașterea lor s-a reflectat în capitolele despre bolile virale. Atenționări și sinteze asupra nefropatiilor virale au apărut în literatura medicală românească și străină doar în ultimii 15 ani (Voiculescu, 1970 ; Jensen, 1967 ; Barch și Sun, 1968 ; Smith și Aquino, 1971).

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea unor virusuri asupra rinichiului este directă și poate domina tabloul clinic, așa cum se întîmplă în febra hemoragică produsă de virusul Hantaan și care a primit denumirea de „nefrozonefrita hemoragică" sau „febra hemoragică cu sindrom renal". Tot o acțiune directă asupra tractului urinar o au și adenovirusurile care se cultivă uneori din urină (virurie); de asemenea, în cursul bolii citomegalice, în leziunile renale se găsesc incluziile caracteristice virusului.

În alte viroze, mecanismul leziunii renale este imunologic, realizîndu-se nefrite autoimune, ca în sindromul Goodpasture (glomerulonefrită membranoasă și pneumonie hemoragică) asociat cu gripa A_2 și în care se consideră că antigenul gripal acționează prin reacții încrucișate cu antigenul membanei bazale renale (McIntosh și Allen, 1982). Un alt exemplu îl reprezintă glomerulonefrita membranoasă, cu tendință la cronicizare, din hepatita virală de tip B, datorată formării și depozitării de complexe imune în pereții capilarelor glomerulare.

Leziuni renale de etiologie virală apar și în cursul altor boli virale ca: poliomielita, bolile produse de virusurile Coxsackie, mononucleoza infecțioasă, rubeola, oreionul etc.

Nefropatiile virale — chiar dacă în unele boli sînt ușoare și pasagere — trebuie mai bine cercetate și cunoscute, atît pentru riscul unei eventuale cronicizări, în cazul celor cu patogenie imună, cît și pentru potențialul lor de a deschide calea unor suprainfecții bacteriene, rezultînd leziuni renale mixte.

În cele ce urmează, vom descrie leziunile renale care apar în următoarele boli virotice: nefrozonefrita hemoragică, adenovirozele, bolile provocate de herpetoviridae, hepatita cu virus B, bolile provocate de mixovirusuri și enterovirozele.

Infecțiile virale determină inflamații cu un caracter alterativ-proliferativ în cursul cărora infiltratul celular este de tip predominant limfomonocitar. În unele infecții virale, se pot forma celule gigante multinucleate la nivelul cărora se pot pune în evidență incluzii virale. În unele cazuri de organizare a leziunilor virale se produc fibroze difuze sau focale. La nivelul rinichiului s-au pus în evidență particule virale în relație cu depozite de osmiofile subepiteliale, subendoteliale și intramembranoase. În infecția cu herpes-virus, leziunile renale realizează aspectul unei glomerulonefrite endoteliomezangiale (fig. 4.12), glomerulonefrite membranoproliferative; virusul Epstein-Barr este implicat în etiologia glomerulonefritei membranoproliferative din rinichiul transplantat, iar coronavirusul este menționat în etiologia nefropatiei endemice balcanice.

Glomerulonefrita extramembranoasă este frecvent asociată cu particule de tip viral.

Bibliografie

BARCH E., SUN C., *Viral nephritis*, Amer. Heart. J., 1968, *75*, 1.
JENSEN M. M., *Viruses and kidney disease*, Amer. J. Med., 1967, *43*, 897.
McINTOSH R., ALLEN G. LUM J., *Post-viral glomerulonephritis* in: *Clinical Immunology of the Kidney* (J. Zabriskie ed.), J. Wiley, N.Y. 1982.
SMITH R. D., AQUINO J., *Viruses and the Kidney*, Med. Clin., North. Amer., 1971, *55*, 89.
VOICULESCU, M., *Nefropatii virale*, Viața Med., 1970, *XVII*, 434.

a) Nefrozonefrita hemoragică

(= febra hemoragică cu sindrom renal = nefropatia epidemică = febra hemoragică epidemică = boala cu virus Hantaan)

Este o boală acută infecţioasă şi epidemică provocată de virusul Hantaan şi caracterizată clinic prin febră, stare generală alterată, manifestări hemoragice şi o afectare constantă renală sub forma unei nefrozonefrite acute, cu evoluţie favorabilă, dar adesea letală, în 1—20% din cazuri.

Boala face parte din grupul febrelor hemoragice virale şi este cunoscută sub diferite denumiri (circa 60 sinonime) (Desmyter şi colab., 1983), care ţin de zonele geografice unde a fost detectată în decursul ultimilor decenii, cît şi de existenţa unor variante ale aceluiaşi virus, care determină forme clinice variate ale bolii.

Epidemiologie. Primele cazuri au fost semnalate în 1935 în Extremul Orient al Siberiei (Smorodinţev şi colab., 1959) şi apoi, în 1951, în Coreea şi Japonia, sub denumirea de febra hemoragică de Coreea, agentul cauzal rămînînd iniţial necunoscut. Ulterior, cazuri asemănătoare de boală, dar mai puţin severe, descrise sub denumirea de „nefropatie epidemică" au fost identificate în ţările Scandinave, Europa Centrală (Ungaria, Polonia, Cehoslovacia) şi în partea europeană a U.R S.S. (Smorodinţev şi colab., 1959; Tkacenko şi colab., 1982) şi, mai recent, în Belgia şi Franţa (Desmyter şi colab., 1983; Dournon şi colab., 1983; Settergren şi colab., 1983). Forma coreeană a bolii este mai severă, cu o mortalitate de 5—20%, în timp ce forma europeană este mai uşoară şi cu o mortalitate mai mică (1%). Boala prezintă o focalitate naturală, fiind legată de prezenţa rozătoarelor de cîmp (specia Apodemus) bolnave ori excretoare de virus.

În ţara noastră primele cazuri de FH cu sindrom renal au fost semnalate de Corneleac şi colab., în regiunea Bacău în 1955, şi ulterior de Talaşman şi colab., în zona Neamţului (1968). Manasia şi colab. (1977) au identificat cazuri în Transilvania (Munţii Apuseni şi Carpaţii Orientali). Recunoaşterea bolii necesită însă cercetări susţinute clinice şi epidemiologice, care vor arăta incidenţa reală a bolii în ţara noastră.

În fiziopatologia nefrozonefritei hemoragice, au mai rămas cîteva „zone albe", neelucidate încă: mecanismul fiziopatologic al bolii şi al stării de şoc; coagularea intravasculară diseminată ca manifestare posibilă a bolii. De asemenea, obţinerea unui vaccin a rămas problemă încă nerezolvată.

Etiologie. Agentul bolii este un virus izolat de Lee şi colab. (1978) din plămînii şoarecelui de cîmp (*Apodemus agvarius*). Este denumit şi virusul Hantaan şi aparţine familiei Bunyaviridae (grupul arbovirusuri). Prin imunofluorescenţă, virusul a fost vizualizat şi în serul bolnavilor şi a putut fi cultivat în culturi celulare speciale. Un virus asemănător a fost izolat în Habarovsk (U.R.S.S.) de Gavriliuk şi Smorodinţev (1971).

Patogeneza nu este bine elucidată. Virusul intră în sînge pe o cale neprecizată (înţepătură de artropod? sau direct prin mucoasa digestivă ori respiratorie?) şi se multiplică, probabil, în celulele sistemului reticulo-

Scanned with OKEN Scanner

endotelial de unde se revarsă în sînge, provocînd o viremie, care coincide cu debutul febril al bolii. Se produc leziuni ale capilarelor, cu pierderi de plasmă și eritrocite în țesuturi și manifestări hemoragice cutanate și în organe. Apar tulburări de tipul coagulării diseminate intravasculare cu trombocitopenie, scăderea fibrinogenului, prelungirea timpului de protrombină și formarea de trombusuri vasculare. Starea de șoc care apare în formele grave se explică prin aceste alterări vasculare, cu fuga plasmei din vase, urmată de hemoconcentrație, hipovolemie și anurie („rinichiul de șoc").

Fenomenele hemoragice capilare sînt prezente peste tot, dar predomină în rinichi, fiind maxime în zona medulară, congestionată și hemoragică, în timp ce zona corticală apare palā.

Tablou clinic. Incubația este variabilă (9—30 zile). Debutul bolii este brusc, cu febră mare, frisoane, cefalee, grețuri, vărsături și mialgii puternice. Mucoasa conjunctivală este injectată. Tabloul inițial sugerează o meningoencefalită.

Evoluția bolii are loc în trei faze :

— Faza febrilă durează 5—7 zile și, pe lîngă simptomele de mai sus, se adaugă sindromul hemoragic care afectează tegumentul, mucoasele și organele. Apar hemoragii subconjunctivale, epistaxis, erupție peteșială cu pete mari hemoragice pe corp, gingivoragii, hematemeză, melenă (cu colici gastrointestinale, sughiț). Ficatul este mărit. Apare oliguria și hematuria.

— Faza afebrilă și hipotensivă (uneori cu stare de șoc) se manifestă printr-o scădere a febrei, concomitent cu agravarea treptată a stării generale și a erupției. În acest stadiu, tensiunea renală este maximă și se manifestă prin oligurie și adesea anurie, cu stare de șoc : hipotensiune marcată, tegumente reci și umede, agitație psihică, cefalee. Exitusul poate surveni în acest stadiu de șoc.

— Faza de recuperare cu diureză. În caz de evoluție favorabilă, diureza se reia, apare poliurie (3—5 litri pe zi), hematuria și manifestările hemoragice dispar treptat în 10—14 zile, uneori în decurs de mai multe săptămîni.

Sechele renale. În circa 25% din cazuri, funcția renală nu este complet restabilită în convalescența bolii și în unele cazuri refacerea renală necesită luni sau cîțiva ani. Nu s-au pus în evidență cazuri de insuficiență renală progresivă, ci numai mici defecțiuni ale funcției renale (în special ale funcției tubulare) în anii următori, exprimînd o regenerare imperfectă (Talașman și colab., 1960).

Date de laborator : leucopenie urmată de leucocitoză, anurie, trombocitopenie, azotemie (200—600 mg%), proteinurie intensă (2—15 g/zi), hematurie, cilindrurie.

Diagnosticul se pune pe baza datelor clinice și epidemiologice amintite : proveniența din zonele geografice amintite, sindromul hemoragic și renal care domină tabloul clinic. Diagnosticul serologic și prin imunofluorescență aparține numai laboratoarelor specializate.

Prognosticul este mai grav în nefrozonefrita din Extremul Orient (febra hemoragică din Coreea) şi mai bun pentru febra hemoragică europeană (mortalitate 1%). Prognosticul pentru funcţia renală, care revine treptat la normal în cîteva luni, este de asemenea favorabil.

Tratamentul constă din corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic (soluţie fiziologică de NaCl, soluţie de glucoză, substituenţi de plasmă), corticoizi (i.v.), analgezice, antitermice, vitamine, diuretice. În cazurile de şoc şi anurie se recurge la hemodializă în centrele de specialitate (1—2 şedinţe fiind suficiente) (Manasia şi colab., 1977: Kovaleski, 1972).

Bibliografie

CORNELEAC VL., ALEXANDRESCU, D., VASOIU FL., *Există febră hemoragică epidemică în regiunea Bacău?* Microbiologia (Buc.), 1956, *3*, 8.

DESMYTER J. et al., *Hantavirus disease*, Lancet, 1983, *II*, 158.

DOURNON E. et al., *Further case of H.F. with renal syndrome in France*, Lancet, 1983, 1419.

GAVRILIUK B. K., SMORODINŢEV A. A., *Isolation of the haemorrhagic nephroso-nephritis virus in cell cultures*, Arch. ges. Virusforsch., 1971, *34*, 171.

KOVALESKI G. S., *Tratamentul complex al bolnavilor de febră hemoragică cu sindrom renal* Linicesk. Mediţina, 1972, *5*, 72.

LEE H. W. et al., *Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever*, J. Infect. Dis., 1978, *137*, 298.

MANASIA M., OLINIC N., ZĂGREANU I., ŞERBAN A., *Hemorrhagic fever with renal syndrome*, Intern. Urol. Nephrol., 1977, *9*, 177.

SETTERGREN BO et al., *Epidemic nephropathy associated with disseminated i.v. coagulation*, Lancet, 1983, *II*, 1519.

SMORODINŢEV A. A., CIUMAKOV V.G., CHURILOV A. V., *Haemorrhagic Nephritis*, Pergamon Press, London, 1959.

TKACENKO E.A. et al., *Serological diagnosis of H.F. with renal syndrome in European Region of URSS*, Lancet, 1982, *II* 1407.

TALAŞMAN P., GHEORGHIŢĂ L., LUCHILOVICI I., *Nefropatia endemică Myhrman în raionul Tg. Neamţ*, Med. Int. (Buc.), 1968, *2*, 207.

* * * *Renal sequelae of epidemic hWmorrhagic fever*, Lancet, 1960, *II*, 1387.

b) Rinichiul în adenoviroze

Adenovirozele sînt infecţii determinate de adenovirusuri (35 serotipuri umane) care se manifestă, cel mai frecvent, prin boli respiratorii acute (rinite, faringite, laringite, bronşite, pneumonii), precum şi prin limfadenite (cervicale, mezenterice), conjunctivită, cistită.

Aceşti agenţi virali sînt cunoscuţi din 1953, cînd au reuşit primele izolări din vegetaţiile adenoide. Treptat s-a recunoscut că adenovirusurile sînt larg răspîndite pe întregul glob, fiind responsabile de o morbiditate considerabilă. Fiecare serotip poate provoca epidemii; răspîndirea lor geografică variază.

Cel mai frecvent implicate în bolile respiratorii acute sînt serotipurile 1, 2, 3, 4, 5 şi 7. Serotipul 8 determină epidemii de conjunctivite (pe care le pot provoca şi serotipurile 2, 3 şi 19). Serotipurile 34 şi 35 au fost izolate recent de la persoanele cărora li s-a făcut un transplant renal şi care au dezvoltat pneumonii sau manifestări sistemice.

Adenovirusurile conţin ADN şi se cultivă în culturi de ţesuturi. Ele conţin un antigen de grup (comun tuturor) şi antigene de tip (importante pentru diagnosticul serologic.).

Patogeneză. Adenovirusurile pătrund în organism cel mai frecvent pe cale respiratorie, rezultînd variate îmbolnăviri ale aparatului respirator. Ele au un tropism important pentru țesutul limfatic (adenovirusuri determinînd infecții acute ale acestuia: amigdalită, adenoidită, adenite cervicale, adenopatii mezenterice. Unele serotipuri determină infecții latente și persistente în sistemul limfatic (uneori ani de zile). Experimental s-a probat și o acțiune oncogenă.

Spectrul manifestărilor clinice este foarte variat, adenovirusurile realizînd rinite, faringite, amigdalite, laringite, bronșite, pneumonii interstițiale și uneori un tablou similar tusei convulsive. Alteori provoacă stări febrile, conjunctivită (catarală, pseudomembranoasă), cheratită, tablouri de abdomen acut prin limfadenită mezenterică acută și uneori predispoziție la invaginații intestinale (la sugari). Uneori determină meningite, encefalite, boli eruptive.

Diagnosticul adenovirozelor se suspectează clinic și epidemiologic și se precizează prin teste serologice (RFC, HAI) și, eventual, prin izolarea virusului.

MANIFESTĂRILE RENALE

În ultimii douăzeci de ani s-au adus probe care atestă afectarea aparatului urinar în adenoviroze. Aceste dovezi s-au bazat nu numai pe teste serologice, dar și pe izolarea unor serotipuri din urină. Nu se cunoaște exact frecvența cu care apare afectarea renală în cursul adenovirozelor. Topciu și colab. (1968) au constatat o afectare renală ușoară în 3% din cazurile cercetate. După alți autori (Numazaki și colab., 1973; Manalo și colab., 1971), afectarea adenovirală constă mai ales în cistită acută frecvent hemoragică. Astfel, Numazaki și colab. (1973), dintr-un lot de 28 pacienți cu cistită acută hemoragică (23 copii și 5 adulți), examinați virusologic și serologic, au izolat adenovirusul tip 11 din urină la 11 din ei. Seroconversia pentru acest adenovirus a fost pozitivă la 19 din cei 28 pacienți. În total, 17 cazuri (71%) au fost diagnosticate ca cistită acută hemoragică cu adenovirus tip 11.

În afara acestor manifestări acute, nu se cunosc cazuri de cronicizării. Ținînd seama de acțiunea oncogenă (experimentală) a adenovirusurilor, ar trebui efectuate în viitor cercetări în sensul asocierii neoplasmului vezical cu infecția adenovirală.

Evoluția adenovirozelor este, în general, favorabilă, dar uneori este lungă, dificilă. Se cunosc cazuri letale, în special la copii mici, prin pneumonii (letalitate 10—20%) (Topciu și colab., 1968).

Tratamentul este simptomatic.

Profilaxia adenovirozelor nu este satisfăcător rezolvată. S-au produs vaccinuri inactivate, cu anumite serotipuri prevalente, aplicate mai ales în colectivități militare.

Bibliografie

MANALO D. et al., *Adenovirus infection in acute hemorrhagic cystitis. A study in 25 children*, Amer. J. Dis. Child., 1971, *121*, 281.

NUMAZAKI Y. et al., *Acute hemorrhagic cystitis due to adenovirus type 11*, New Engl., J. Med., 1973, *289*, 344.

TOPCIU VL. et collab., *Diagnostic séro-virologique et clinique de quelques cas sporadiques d'adénoviroses*, Arch. roum. Path. exp. Microbiol., 1968, 27, 463.
* * * *Adenovirus cystitis*, Brit. Med., J., 1968, 692.

c) Rinichiul în boli provocate de virusuri din familia Herpetoviridae

Familia Herpetoviridae este constituită din mai multe virusuri, dintre care cele mai importante pentru om sînt : virusul herpetic, virusul Epstein-Barr (virusul mononucleozei infecţioase), virusul bolii citomegalice şi virusul varicelozosterian. Bolile provocate de aceste virusuri sînt extrem de frecvente: 70—90% din populaţia lumii face acest tip de infecţie. Din punct de vedere al patogeniei şi al evoluţiei, aceste viroze prezintă, ca particularităţi importante, tendinţa de a provoca infecţii latente şi persistente, recăderi (herpesul şi virusul varicelozosterian) şi participări în geneza unor neoplasme (limfomul Burkitt, cancerul nazofaringian, cancerul colului uterin). Toate sînt virusuri de tip ADN.

1. Herpesul

Este, probabil, cea mai răspîndită dintre virozele umane (circa 1/3 din populaţia globului suferă de herpes recidivant).

Agentul cauzal este virusul herpetic, cu două tipuri : tipul 1, responsabil de infectarea herpetică primară a extremităţii superioare a corpului (herpesul perioral, ocular, respectiv al sistemului nervos central) şi tipul 2, responsabil de infectarea zonei genitale.

Infecţia primară cu tipul 1 este de regulă asimptomatică (90% din cazuri). În restul cazurilor, poate rezulta o boală clinică, cu aspecte variate ca severitate şi ca localizări : gingivostomatita, herpesul labial ori peribucal, herpesul degetelor (panariţiu herpetic), cheratoconjunctivita, eczema herpeticum (formă cutanată generalizată cu letalitate 10%), meningita şi (ori) encefalita herpetică, hepatita herpetică.

Forma cea mai gravă este boala herpetică a nou-născutului, o formă generalizată, cu letalitate mare.

Transplantele de rinichi se însoţesc de transmiterea virusului herpetic la recipient în 70% din cazuri.

Infecţia cu tipul 2 determină herpesul genital, frecvent (20%) la populaţia adultă. Transmiterea : pe cale sexuală. Este incriminat în geneza cancerului de col uterin.

Diagnosticul de herpes este sugerat de datele clinice şi se precizează prin testul de imunofluorescenţă directă, prin izolarea virusului, prin biopsie (encefalită herpetică) şi prin examene serologice.

MANIFESTĂRILE RENALE

Afectarea renală nu este comună infecţiei herpetice. Numai în formele generalizate, şi îndeosebi în boala herpetică a nou-născutului, poate fi afectat şi rinichiul în cadrul infecţiei sistemice care cuprinde toate organele. Evoluţia este aproape invariabil letală.

În tratamentul herpesului se poate recurge astăzi la unele chimioterapice antiherpetice ca : Vidarabina şi Acyclovirul.

Profilaxia nu este rezolvată.

2. Mononucleoza infecţioasă

Mononucleoza infecţioasă (MI) este o boală infecţioasă acută, cauzată de virusul Epstein-Barr (EB) şi caracterizată clinic printr-o febră neregulată, angină (deseori exsudativă), limfadenopatii, splenomegalie şi frecvent atingere hepatică, iar hematologic printr-o mononucleoză depăşind 50% (dintre care 10%, ori mai mult, sînt forme atipice).

Clinic, boala a fost cunoscută mai bine după anul 1920, iar etiologic a fost elucidată în 1964, prin izolarea de către Epstein şi Barr a unui virus de tip ADN, membru al familiei herpetoviridae. Faţă de acest virus apar anticorpi specifici care servesc la diagnosticul bolii.

Patogenia bolii şi relaţiile virusului Epstein-Barr cu limfomul Burkitt şi cancerul nazofaringian situează mononucleoza infecţioasă într-un teritoriu al patologiei care constituie o punte de legătură între infecţiile virale şi modificările maligne ale celulelor.

Epidemiologie. Boala este răspîndită pe întregul glob, afectînd mai ales copiii şi adolescenţii, deseori sub formă de infecţii asimptomatice şi variate tablouri clinice.

Etiologie. Virusul EB este prezent în saliva persoanelor infectate şi continuă să se elimine prin salivă mult timp după terminarea bolii.

Patogeneză. Virusul pătrunde în organism pe cale orofaringiană, provocînd apoi o viremie şi afectînd variate organe şi ţesuturi (îndeosebi ţesutul limfatic) şi determinînd modificări hematologice, morfologice şi imunologice caracteristice. Hiperplazia ţesutului limfatic şi splenomegalia sînt caracteristice, ca şi o reacţie limfoproliferativă cu limfocite T atipice. În diferite organe, inclusiv în rinichi, apar infiltraţii focale care creează unele disfuncţii ale organelor respective (mai ales ficat, cord, sistem nervos).

Tabloul clinic este variat (boală „proteiformă"). Simptomele cele mai frecvente sînt : febra, angina, hipertrofia ganglionilor limfatici, splenomegalia şi hepatomegalia, mai rar erupţii tegumentare. Modificările hematologice sînt caracteristice : leucocitoză cu predominanţa mononuclearelor şi a limfocitelor (50—90% în formula leucocitară), dintre care cel puţin 10% atipice.

Diagnosticul se pune pe baza datelor clinice şi de laborator : tabloul hematologic, prezenţa de anticorpi eterofili (testul Paul-Bunell), anticorpi faţă de virusul EB (de tip IgM).

MANIFESTĂRILE RENALE

Afectarea rinichiului nu constituie o trăsătură frecventă şi nici esenţială a mononucleozei infecţioase. În descrierea bolii de către Tidy şi Morley, în 1921, se menţionează o nefrită hemoragică în 6% din cazuri. Ulte-

rior această frecvenţă a afectării renale a fost supusă discuţiei, fiind considerată exagerată (Tidy şi Morley, 1973). Astfel Kouba şi Wasek (1960), pe baza studierii unui mare număr de cazuri, consideră glomerulonefrita, ca manifestare tipică, clinică şi de laborator, drept foarte rară în mononucleoză. Mai frecvent, în 9% din cazuri ei au constatat o simplă proteinurie trecătoare. Nu este exclus ca unii autori să fi pus diagnosticul de nefrită numai datorită prezenţei hematuriei. Este posibil însă ca hematuria să apară, în mononucleoza infecţioasă, în cadrul sindromului hemoragic cu trombocitopenie, prezent în 25—40% din cazurile de MI. O altă cauză a hematuriei în mononucleoză ar putea fi şi hiperuricemia, uneori considerabilă, care se produce în cursul bolii ca rezultat al unei sinteze crescute de acid nucleic de către mononuclearele atipice (Cowdrey, 1966).

Cazurile veritabile de nefrită, în cursul mononucleozei, sînt rare. În cele cîteva cazuri, în care s-au practicat biopsii renale, s-au găsit leziuni glomerulare, fibroză, infiltraţie predominant limfocitară şi uneori leziuni tubulare (Tidy şi Morley, 1921). Într-un caz, care clinic s-a manifestat cu hematurie şi proteinurie şi a fost investigat bioptic, Taub (1966) a găsit leziuni de glomerulită şi arteriolită de tip granulomatos. Alţi autori au găsit numai modificări minimale în glomeruli, cu membrană bazală normală.

În cadrul afectării generalizate din mononucleoza infecţioasă, leziunile renale constau din agregate de limfocite normale şi anormale în jurul vaselor intrarenale, sugerînd aspectul unor infiltrate de celule leucemice.

Trebuie ţinut seama că în cursul MI apar o serie de perturbări imunologice, printre care apariţia de complexe imune circulante. Este de admis că, în acele cazuri în care se găsesc leziuni de glomerulonefrită, concomitent cu complexe imune circulante, leziunea renală să fie secundară complexelor imune compuse din antigen viral şi anticorpi. Studii imunohistologice au pus în evidenţă depozite de complexe imune în rinichi (Wallace şi colab., 1974).

Evoluţia şi prognosticul leziunilor renale în MI trebuie privite cu mai multă grijă, ţinînd seama de mecanismele patogenice implicate (proteinurie pasageră, dar şi glomerulonefrite imunologice).

Tratamentul leziunilor renale în MI nu pune probleme deosebite.

3. Boala cu virus citomegalic

Infecţia cu virus citomegalic este foarte răspîndită pe tot globul, imensa majoritate a cazurilor evoluînd însă asimptomatic.

Forme severe de boală se întîlnesc în perioada perinatală (ca urmare a infecţiei congenitale) şi la persoane imunodepresate.

Etiologie. Virusul citomegalic (denumit iniţial şi virusul salivar) conţine ADN şi are un potenţial oncogenic (ca şi ceilalţi membri ai familiei herpetoviridae).

Patogeneză. Virusul se transmite prin contact intim cu variate secreţii în care virusul este prezent (salivă, urină, secreţie vaginală, lapte).

Fetusul se poate infecta în uter (1 % din nou-născuții vii), rezultînd malformații congenitale. Virusul poate fi transmis și prin transfuzii precum și prin transplantul renal (60—90 % din cazuri) (Osborn, 1981), rezultînd o infecție a recipientului (favorizat și de medicația imunosupresoare necesară).

Tabloul clinic al infecției citomegalice este variat. Forma cea mai severă survine după infecția congenitală a nou-născutului și are manifestări generalizate: hepatosplenomegalie, purpură, anemie, encefalită, hidrocefalie, letargie, corioretinită. Decesul este frecvent. Supraviețuitorii rămîn cu defecte grave.

Boala cîștigată în cursul vieții evoluează variabil, cu forme ușoare și atipice sau asemănătoare mononucleozei infecțioase (dar cu teste serologice negative pentru această boală).

Diagnosticul se bazează pe izolarea virusului din urină, salivă, secreții cervicale uterine (prin culturi celulare), pe demonstrarea celulelor cu aspect tipic „citomegalic" în frotiuri făcute din secrețiile amintite, precum și pe reacții serologice urmărite în dinamică.

MANIFESTĂRILE RENALE

Morfopatologie. Infecția cu citomegalovirus determină importante modificări renale, manifestările clinicobiologice fiind mai puțin semnificative. Leziunile sînt predominante la nivelul epiteliului tubilor renali. Nefrocitele infectate apar tumefiate, cu incluzii mari acidofile (de aproximativ 15 mm), atît intranuclear cît și intracitoplasmatic. Celule infectate se pot găsi și în urina bolnavilor. Numărul cazurilor de afectare renală cu citomegalovirus a crescut foarte mult ca urmare a medicației imunosupresoare utilizate în cazurile de rinichi transplantat. Pe lîngă leziunile tubulare, în special în infecția severă a nou-născutului, s-au descris leziuni de glomerulonefrită focal-segmentară și de glomerulonefrită acută difuză endoteliomezangială, cu demonstrarea incluziilor de citomegalovirus în celulele podocitare și endoteliale. Incluziile sînt mari, acidofile, unice și separate de citoplasmă sau de carioplasmă printr-un halou clar.

Afectarea renală în citomegalie este prezentă în boala generalizată, în care se găsesc incluzii în rinichi în 60 % din cazuri (Diosi, 1966). Virusul prezent în celulele cu incluzii se elimină prin urină și permite diagnosticul în timpul vieții. Virusul poate persista în boala citomegalică la copil ani de zile. Afectarea renală nu are însă un rol important în evoluția bolii.

Tratamentul constă din încercări cu medicamente antivirale (Ara A, Acyclovir, Interferon), fără succese evidente.

Profilaxie. Este în studiu un vaccin anticitomegalic.

4. Varicela și herpesul (zona) zoster

Sînt boli infecțioase provocate de același agent: virusul varicelo-zosterian (un membru al familiei herpetoviridae). Varicela reprezintă manifestarea generală a infecției cu acest virus, apărînd mai ales la copii,

Scanned with OKEN Scanner

caracterizată clinic printr-o erupţie inițial maculopapuloasă şi ulterior veziculară, care apare în mai multe valuri eruptive şi se vindecă fără a lăsa cicatrice tegumentare.

Herpesul zoster este manifestarea locală a infecţiei cu acelaşi virus, apărînd mai ales la adulţi, ca rezultat al unei reactivări a infecţiei latente cu virusul varicelozosterian. Erupţia este limitată la un dermatom deservit de un anumit nerv sensibil sau de o rădăcină nervoasă, dependenţi de un ganglion nervos (unde virusul persistă în mod latent timp de ani de zile sau toată viaţa).

Epidemiologic. Varicela este o boală cu răspîndire universală. Boala apare endemic sau în epidemii, toate persoanele, şi în primul rînd copiii fiind receptivi.

Herpesul zoster apare în 90% din cazuri la adulţi şi în special la vîrstnici (probabil în legătură cu scăderea treptată a imunităţii acestora). Boli imunodepresante (neoplasme) şi tratamente cu medicaţii imunodepresive favorizează reactivarea infecţiei latente virale.

Tablou clinic. Atît varicela cît şi herpesul zoster nu pun probleme deosebite ca evoluţie, vindecarea fiind regula. Există însă şi forme severe, uneori letale, mai ales la imunodepresaţi, ori în cazurile în care apar variate complicaţii datorate virusului (pneumonia variceloasă, encefalita, sindromul Reye) sau suprainfecţiilor bacteriene.

Diagnosticul se pune pe baza datelor clinice şi epidemiologice. Examenele specifice de laborator (vizualizarea virusului, testele serologice, examenul citologic al leziunilor) nu sînt neapărat necesare.

MANIFESTĂRILE RENALE

Glomerulonefrita acută, ca manifestare a varicelei (cu excluderea glomerulonefritei prin suprainfecţie bacteriană), constituie o complicaţie rară a acesteia (0,1%) (Bullowa şi Wisjik, 1935). Prima menţiune despre nefrita variceloasă se datoreşte lui Henoch, în 1884. Clinic, glomerulonefrita apare odată cu erupţia (ori chiar înainte) şi se prezintă cu oligurie, proteinurie moderată şi hematurie (macroscopică sau microscopică). Retenţia azotată poate însoţi modificările urinare. Profilul electroforezei arată o creştere a fracţiunii globulinice alfa-2 şi a gamaglobulinei (Yuceoglu şi colab., 1967). Tabloul histopatologic, precizat prin biopsii renale sau examen histologic necroptic, este similar cu cel al glomerulonefritei poststreptococice (Henoch, 1884). În general glomerulonefrita însoţeşte cazurile severe ori letale de varicelă, cînd afectarea renală se însoţeşte de retenţie azotată, edeme şi anurie.

Hematuria care ţine de nefrita variceloasă trebuie diferenţiată de hematuria prin cistită acută hemoragică, dovedită prin cistoscopie şi eroziuni ale mucoasei vezicale (Chick, 1966, 1968), precum şi de sindromul hemoragic cu purpură şi trombocitopenie care poate surveni (rar) în varicelă.

Prognosticul leziunii renale este bun în varicela comună, dar rezervat în formele severe.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul se încadrează în măsurile simptomatice și roborante uzuale. În cazurile de varicelă severă, se administrează imunoglobuline specifice și antivirale (Ara-A, Acyclovir).

Profilaxia varicelei se face cu imunoglobulină antizosteriană (0,6—1,2 ml/kilocorp). Un vaccin antivaricelos cu virus viu atenuat (tulpina Oka) a fost introdus în 1974 în Japonia de Takashi și colab.

Bibliografie

BULLOWA M., WISJIK M., *Complications of varicella (among 2,534 patients)*, Amer. J. Dis. Child., 1935, *49*, 923.
CHICK F., *Hematuria complicating varicella*, JAMA, 1966, *197*, 299.
CHICK F., *Renal damage in chicken-pox*, Brit. Med. J., 1968, *3*, 264.
COWDREY ST., *Hyperuremia in infectious mononucleosis*, JAMA, 1966, *196*, 319.
DIOSI P., *Citomegalia*, Microbiologia (Buc.), 1966, *1*, 11.
HENOCH E., *Nephritis nach Varicellen*, Klin. Wschr., 1884, *21*, 17.
KOUBA E., WASEK K., Zeitschr. ges. inn. med., 1960, *15*, 244.
OSBORN J., *Cytomegalovirus: Pathogenicity, immunology and vaccine*, J. Infect. Dis., 1981, *143*, 681.
TAKASHI M. et al., *Live vaccine to prevent the spread of varicella in hospital*, Lancet, 1974, *II*, 1288.
TAUB E., *Renal lesions, gross hematuria and marrow granulomas in infectious monucleosis*, JAMA, 1966, *195*, 1153.
TIDY L., MORLEY B., *Glandular fever*, Brit. J. Med., 1921, 1, 442.
TIDY L., MORLEY B., *Nephritis in infectious mononucleosis*, Lancet, 1973, *I*, 647.
WALLACE M. et al., *Immune complex-mediated glomerulonephritis with infectious mononucleosis*, Aus. N.Z.J. Med., 1974, *4*, 192.
YUCEOGLU A. et al., *Acute glomerulonephritis as a complication of varicella*, JAMA, 1967, *202*, 879.

d) Rinichiul în gripă și în alte viroze respiratorii

În general, gripa și celelalte viroze respiratorii nu afectează rinichiul și tractul urinar în mod deosebit. În stadiul acut al gripei (necomplicate), se constată, de regulă, o proteinurie discretă și microhematurie, ambele pasagere și fără urmări.

În cazuri foarte rare, cînd în cursul gripei A poate apărea sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID), rinichiul poate fi afectat prin depunerea de fibrină în capilarele glomerulare, suficientă pentru a produce o insuficiență renală acută, cu oligurie, hematurie și proteinurie. În astfel de cazuri, Davison și colab. (1973) au găsit la examenul histologic (într-un caz, la biopsie renală, în alt caz la necropsie) modificări importante renale : o creștere difuză a celulelor endoteliale și mezangiale și necroză tubulară focală. Prin imunofluorescență, au fost vizualizate depozite înde fibrină și fibrinogen în pereții capilarelor glomerulare, suficiente unele arii pentru a obstrua lumenul.

Alteori, unele cazuri de gripă A se pot însoți de miozită cu rabdomioliză și mioglobinurie acută (paroxistică) (Simon și colab., 1970; Minow și colab., 1974). Într-un astfel de caz, urina din 24 ore conținea 8,5 g proteină și între 1 100 și 2 200 mg de mioglobină/litru (Minow și colab., 1974). Ulterior, odată cu vindecarea rabdomiolizei, urina se normalizează, hemoglobina dispărînd complet (vindecare renală fără sechele).

Bibliografie

DAVISON A. M. et al., *Intravascular coagulation complicating influenza A virus infection*, Brit. Med. J., 1973, *1*, 654.
SIMON N. M. et al., *Acute myoglobinuria associated with type A influenza*, JAMA, 1970, *212*, 1704.
MINOW B. et al., *Myoglobinuria associated with influenza A infection*, Ann. Intern. Med., 1974, *80*, 359.

e) Rinichiul în hepatita cu virus B

Hepatita virală determinată de virusul B (HVB) ocupă astăzi o poziție importantă în patologia umană, atît prin morbiditatea considerabilă pe care o generează (circa 200 milioane de persoane cu infecție cronică cu antigen HBs, pe întregul glob), cît și prin manifestările clinice multiple, proteiforme, care rezultă din variatele răspunsuri ale organismului față de infecția cu acest virus. În afară de afectarea hepatică, binecunoscută, o atenție crescîndă, în ultimii ani, au primit manifestările extrahepatice, variate și destul de frecvente, care apar în cursul infecției cu virusul hepatitic B. Lista acestor manifestări este lungă și cuprinde, între altele, manifestări articulare, cutanate, musculare, cardiace, vasculare, hematologice, pancreatice, renale, nervoase (Lehman, 1982).

Punerea în evidență a acestor manifestări extrahepatice se datorește progresului în tehnicile de diagnostic, specifice și extrem de sensibile în exploatarea acestei hepatite virale, în care se cunosc mai multe sisteme antigen-anticorp, determinate de structura antigenică complexă a virusului B: antigenul HBs și anticorpii anti-HBs; antigenul central (HBc) și anticorpii anti-HBc; antigenul e și anticorpii anti-HBe.

Un alt factor care a contribuit la cunoașterea mai profundă a hepatitei B și a manifestărilor sale extrahepatice a constat din dovezile care s-au acumulat cu privire la rolul factorilor imunitari în patogenia hepatitei B. Se consideră astăzi că perturbările imunității celulare și umorale și formarea de complexe imune decid în mare parte patogeneza și evoluția hepatitei B, cu variatele manifestări ale infecției. Prin determinările sale extrahepatice, hepatita B poate fi considerată astfel ca o boală a complexelor imune (London, 1977; Shusterman și London, 1984).

Infecția cu virus hepatitic B poate îmbrăca următoarele **forme clinicoevolutive** (London, 1977; Ganem, 1982; Voiculescu, 1984):

— infecție asimptomatică, cu antigen HBs prezent în mod pasager și cu leziuni minime (ori absente) hepatice, urmate de imunitate (apariția de anticorpi anti-HBs);

— hepatita acută virală B, în forma sa uzuală clinică (autolimitată) caracterizată prin antigenemie pasageră și vindecare prin apariție de anticorpi anti-HBs (imunitate);

— hepatita acută virală de tip B, cu răspuns primar (precoce), cu anticorpi anti-HBs și evoluție, de asemenea, autolimitată, de obicei mai scurtă și mai ușoară;

— infecția persistentă cu virus B reprezintă o altă modalitate evolutivă a acestui tip de hepatită, cu următoarele manifestări posibile:

- purtători cronici, asimptomatici, și antigen HBs;

- hepatită cronică, cu două forme: persistentă și activă (aceasta din urmă cu două variante: blîndă și severă);
- ciroza hepatică cu virus B;
- cancerul primar hepatic, dezvoltat pe fond de hepatită cronică sau ciroză hepatică cu virus B (circa 80% din cazurile de cancer primar hepatic sînt datorate acțiunii oncogene a virusului B).

Toate formele clinice de mai sus se pot însoți de manifestări extrahepatice ale infecției cu virus B, care complică prin varietatea lor tabloul clinic și creează dificultăți și surprize de diagnostic.

MANIFESTĂRILE RENALE

Prima descriere a afectării renale în hepatita B, sub forma glomerulonefritei de tip membranos, a fost publicată în 1971 de Combes și colab. Ei au pus în evidență, prin puncție biopsică renală, la bolnavi cu hepatită B (antigen HBs în sînge), o glomerulonefrită membranoasă, proliferativă, cu complexe imune formate din antigen HBs + anticorpi + complement și depuse în capilarele glomerulare. Detectarea s-a făcut prin imunofluorescență. De atunci, numeroși autori au confirmat aceste constatări, folosind tehnica prin imunofluorescență, directă ori indirectă, de evidențiere a antigenului HBs în glomerulii renali, precum și detectarea crioglobulinei și a complexelor imune circulante (Brzosko și colab., 1974; Kohler și colab., 1974; Lagrue și colab., 1974). O sinteză a cunoștințelor în această problemă a fost publicată în țara noastră de Belașcu (1976).

Glomerulonefrita membranoasă din cursul hepatitei B a fost decelată mai ales la copii și la tineri, de obicei fiind asociată cu alte manifestări hepatice cu patogenie imună: hepatită cronică activă, ciroză hepatică, mai rar în cursul unei hepatite cronice persistente.

Toți autorii sînt de acord că o cercetare sistematică a infecției cu virusul hepatitic B ar putea elucida rolul acestuia în determinarea unora din glomerulonefritele membranoase cronice. Procedînd astfel, Lagrue și colab. (1974) au decelat antigenul HBs în 6,8% din 161 cazuri de nefrite cu depozite imune glomerulare, în contrast cu glomerulonefritele fără depozite de complexe imune, cu alte nefropatii sau cu donatorii de sînge normali, la care Ag HBs s-a constatat numai în 0,54% din cazuri. Brzosko și colab. (1974) au făcut aceleași constatări, privind rolul antigenului HBs în 56,2% din glomerulonefritele infantile.

În cursul hepatitei virale fulminante, cu comă hepatică, apare în stadiul final al comei o insuficiență renală progresivă cu retenție azotemică și oligurie. Patogenia acestei insuficiențe renale este complexă, ca rezultat al interferenței mai multor factori: endotoxemia prin absorbția endotoxinelor din intestin (insuficient neutralizate de ficatul lezat) și dezordinile electrolitice din cursul comei care conduc, toate, la o necroză tubulară. În cazul recuperării comei, se obține și o recuperare a funcției renale.

Bibliografie

BELAȘCU M., *Antigenul Australia în patogenia renală*, Viața Med., 1976, *XXIII*, 3, 77.
BRZOSKO W. et al., *Glomerulonephritis associated with HBs Ag immune complex in children*, Lancet, 1974, *II*, 478.

general, pierdere în greutate (peste 10% din greutatea corporală), transpiraţii nocturne, adenopatie, diaree.

Examenele de laborator evidenţiază :

— VSH mult crescut, anemie, leucopenie, trombocitopenie sau limfopenie ; creşterea globulinelor serice ;

— diminuarea numărului de celule T-helper, inversarea raportului T-helper/T-supresoare ;

— diminuarea răspunsului blastogenic al limfocitelor la mitogeni (fitohemaglutinină, concanavalină A) ;

— anergie cutanată la intradermoreacţia cu diverse antigene (candidină, PPD* , streptokinază) ;

— titru seric crescut al complexelor imune circulante.

Evoluţia sindromului este caracterizată prin infecţii oportuniste (pneumonie, sarcom Kaposi, meningită, encefalită, enterocolită, herpes) şi, cu toată terapia antiinfecţioasă, mortalitatea este foarte crescută, fiind în prezent în jur de 40—50% (Weller, 1984).

MANIFESTĂRILE RENALE

Într-un studiu efectuat pe 92 de cazuri observate timp de doi ani, afectarea renală pare să fie frecventă, fiind prezentă la 12% din cazuri (Rao şi colab., 1984).

Morfopatologie. La majoritatea pacienţilor s-a găsit o glomeruloscleroză focală şi segmentară şi depuneri intraglomerulare de IgM şi C_3. S-a relatat de asemenea creşterea matricii mezangiale şi proliferarea celulelor mezangiale cu depuneri de IgG şi C_3.

Tablou clinicobiologic. Glomeruloscleroza focală şi segmentară se asociază cu proteinurie importantă şi sindrom nefrotic sever cu evoluţie rapid-progresivă (8—16 săptămîni) spre insuficienţă renală terminală (Rao şi colab., 1984).

Datele anatomoclinice sînt în parte similare cu cele ale nefropatiei prin abuz de heroină, dar evoluţia este mult mai rapidă.

Metodele terapeutice convenţionale nu influenţează evoluţia spre uremie terminală sau spre deces prin infecţii oportuniste. Izolarea rapidă a agentului patogen a permis însă realizarea unor teste diagnostice care duc la depistarea bolii în stadii mai precoce, fiind posibilă în mare măsură prevenirea complicaţiilor majore. Ca măsuri preventive, se recomandă aplicarea cu mult discernămînt a transfuziilor de sînge sau a produselor de sînge. Este de aşteptat ca în viitorul apropiat să se realizeze un vaccin eficace.

Bibliografie

DUCA M., *Sindromul de imunodeficienţă dobîndită*, Rev. med. chir. (Iaşi), 1984, *88*, 125.

GUENOT O., DOURNON E., COSTE F., TREMOLIERS F., MARTIN E., DROMER F., *Légionellose au cours d'un syndrome d'immunodéficience acquise*, Presse Méd., 1984, *13*, 2150.

* *PPD, Purified Protein Derivative* (=tuberculină purificată)

KURTH R., BREDE H. D., *Das erworbene Immunedefektsyndrom (AIDS)*, Münch. med. Wschr., 1984, *126*, 1361.
KURTH R. și colab., *HTLV-III-Infektionen bei Patienten mit AIDS und Lymphadenopathie-Syndrom*, Münch. Med. Wschr., 1984, *126*, 1363.
PĂUN L., *Sindromul de deficiență imunitară cîștigată*, Viața Med., 1984, *31*, 389.
RAO T. K. S., FILIPPONE E. J., NICSTRI A. D., LANDESMAN S. H., FRANK E., CHEN C. K., FRIEDMAN E. A., *Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome*, New Engl. J. Med., 1984, *310*, 669.
VELIMIROVIC, B., *Situation von AIDS in Europa*, Münch. Med. Wschr., 1984, *126*, 1369.
WELLER D. V. I., *Acquired immune deficiency syndrome*, Brit. Med. J., 1984, *288*, 136.
* * * *AIDS-Update*, WHO Weekly Epidem. Rec., 1984, *59*, 39.

C. RINICHIUL ÎN BOLILE PARAZITARE

În variate boli parazitare — cauzate de protozoare și unii helminți —, rinichiul și tractul urinar pot fi afectate, fie în mod direct, prin localizarea renală ori vezicală a paraziților, fie indirect, printr-un mecanism imunologic sau printr-un mecanism prerenal (hemoliză masivă, coagulare diseminată intravasculară).

În primul caz, acțiunea directă se datorește localizării paraziților în aparatul excretor. În cazul schistosomiazei, leziunile renale sînt atît de constante și de importante încît intră în tabloul clinic al bolii.

În alte boli parazitare, rinichii sînt afectați printr-un mecanism imunologic, prin formarea de complexe imune circulante și depunerea lor în glomeruli. Se realizează astfel glomerulonefrite—dintre care unele devin cronice, mai ales în cazul malariei, în regiunile cu malarie endemică—sau sindroame nefrotice infantile (OMS, 1975).

Un alt mecanism îl constituie coagularea diseminată intravasculară (CID) care poate determina o insuficiență renală acută.

Leziunile renale în bolile parazitare necesită o atenție deosebită pentru recunoașterea lor precoce și tratarea adecvată.

a) Rinichiul în malarie

Malaria umană, prin cele patru forme ale sale (cu *Pl. vivax*, *Pl. malariae*, *Pl. falciparum* și *Pl. ovale*), se numără printre bolile parazitare cu cea mai mare prevalență în lume, fiind endemică în zonele tropicale și subtropicale (cu o populație de un miliard oameni) și prezentă și în unele regiuni din zona temperată, între 45° latitudine nordică și 45° latitudine sudică.

Patogeneză. Leziunile renale din malarie recunosc mai multe mecanisme de producere și se exprimă prin manifestări clinice variate.

Glomerulonefrita paludică are la bază un mecanism imunopatologic care determină depunerea de complexe antigen-anticorpi în pereții capilarelor glomerulare, reprezentînd (după experții OMS, 1975) „unul din exemplele cele mai bine demonstrate ale leziunilor renale prin complexe imune”.

Forme clinice. Se disting două forme de glomerulonefrită : una acută şi reversibilă, care apare în formele acute de malarie, datorită diferitelor specii de Plasmodium, şi o a doua, cronică, cu caracter progresiv, care apare mai ales în formele cronice de infecţie cu *Plasmodium malariae.*

Glomerulonefrita acută este tranzitorie, reversibilă, şi apare la 1—2 săptămîni după debutul bolii, cu oligurie şi proteinurie, dispărînd după aplicarea tratamentului antipaludic. Dovada mecanismului imunopatologic a fost adusă de diferiţi autori, între care Bhamaraprati şi colab. (1975), citaţi de Charmot şi colab. (1976), care au examinat parenchimul renal, prin biopsie efectuată la 9 pacienţi şi necropsie într-un caz de malarie, toate cu *Pl. falciparum*. Aceşti autori au observat depozite de imunoglobuline (mai ales de IgM) şi complement, localizate pe membrana bazală a glomerulilor.

Unii pacienţi cu forme severe de malarie cu *Pl. falciparum* pot dezvolta un tablou de insuficienţă renală acută (IRA) cu oligurie, mergînd pînă la anurie (Canfield şi colab., 1968). Această manifestare, care are la bază o necroză tubulară, constituie unul din indicii de gravitate ai malariei tropicale. În acest caz, la instalarea IRA participă nu numai un mecanism imunopatologic, dar şi un grad de hemoliză, precum şi sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID).

Nefropatia din infecţia cu *Pl. malariae* (febra cvartă) se prezintă sub forma unui sindrom nefrotic, cu caracter cronic progresiv şi cu răspuns slab sau nul la tratamentul cu corticosteroizi. Sindromul a fost semnalat în Africa, mai întîi de Kibukamusoke şi colab. (1963) şi apoi de Ward şi Kibukamusoke, în 1969, care au pus în evidenţă o glomerulonefrită proliferativ-membranoasă (fig. 4.13). La examenul microscopic şi prin imunofluorescenţă, s-au pus în evidenţă depozite granulare de IgG, IgA, IgM, C_3, fibrinogen, precum şi antigen malaric.

Nu se ştie de ce nu toţi paludicii fac glomerulonefrite. Este posibil să intervină factori genetici, care rămîn de elucidat. Nici prevalenţa reală a acestor nefropatii nu este încă precis stabilită.

Faptul că leziunile renale cronice sînt asociate cu febra cvartă nu este explicat (probabil, cauza rezidă în caracterul cronic, de infecţie persistentă, a acestei forme de malarie). Este posibil ca, în patogeneza acestei nefropatii cronice, să intervină şi alţi factori imunologici : factorul reumatoid, autoanticorpi.

Insuficienţa renală acută apare în formele severe de malarie cu *Pl. falciparum* („accesul pernicios") şi poate periclita viaţa bolnavului, dacă nu este recunoscută şi tratată la timp. Malaria pernicioasă apare, de obicei, în cazurile de primă invazie, cu infectarea masivă a hematiilor (parazitemie peste 10%) şi se manifestă prin debut brutal, cu febră şi frisoane, stare generală alterată, semne meningeale, adinamie, somnolenţă, oligurie, anurie, comă. În sînge : hiperazotemie şi anemie. Pe plan renal : proteinurie, densitate urinară scăzută, scăderea creatininei urinare (Sitprija 1967 ; Bertrand şi Le Bras, 1971). Biopsiile renale arată leziuni tubulare, aspect de nefropatie acută ischemică (Sitprija, 1967). Suferinţa renală este atribuită obstruării capilarelor renale cu hematii parazitare, distruse şi aglutinate, sau/şi sindromului [CID (Borochowitz şi colab., 1970; Srichaikul şi colab., 1975).

Parazitul malariei poate să constituie o continuă sursă de antigen, responsabil de instalarea unor nefropatii glomerulare de tipul glomerulonefritei extramembranoase, proliferativ-membranoase, endoteliomezangiale, cu leziuni glomerulare minime.

Tratamentul, în afară de administrarea antimalaricelor injectabile, constă din combaterea insuficienței renale, ceea ce poate necesita hemodializă ori dializă peritoneală.

Alteori rinichiul este afectat în sindromul de febră bilioasă hemoglobinurică (*blackwater fever* al autorilor anglosaxoni), care apare mai ales în malaria cu *Pl. falciparum*, la bolnavii imunodeficienți supuși unui tratament neregulat sau insuficient cu chinină. Sindromul se manifestă prin apariția bruscă a unei hemolize acute intravasculare cu icter, hemoglobinurie masivă și blocaj renal consecutiv, cu șoc și anurie. Rinichiul prezintă leziuni de necroză și alterări glomerulare.

Patogenia acestei hemolize brutale nu este cunoscută. Se bănuiește un fenomen de sensibilizare acut la chinină sau la parazitul malaric (fenomene imunoalergice care rămîn de clarificat).

Tratamentul: repaus absolut, exsanguinotransfuzie, epurație exorenală.

b) Rinichiul în schistosomiază

Schistosomiaza (bilharzioza) este una din cele mai răspîndite boli helmintice din zonele tropicale și subtropicale, unde se apreciază o infestare între 10 și 90% a populației. Prevalența pe glob : 200 milioane de cazuri.

Agentul cauzal este un vierme plat din clasa trematodelor, genul Schistosoma, cu mai multe specii, dintre care patru sînt importante pentru om : *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*, *S. haematobium* și *S. intercalatum*. Particularitățile acestor helminți constă din habitatul lor în sistemul circulator venos, splanhnic al omului (vene mezenterice, vezicale). Infestarea omului se produce prin boli urinare, intestinale ori hepatice (însoțite de splenomegalie).

Diagnosticul se pune pe baza decelării de ouă în scaun, urină ori în specimenele biopsice și pe baza testelor imunologice (imunodifuzie, ELISA, testul radioimun) și a IDR-ului.

Morfopatologie. Nefropatia din schistosomiază constă dintr-o glomerulonefrită membranoasă și proliferativă. La început, se constată o proliferare mezangială și îngroșări ale membranei bazale, cu depozite de imunoglobuline. Evoluția este progresivă spre forma de glomerulonefrită membranoasă, cu depozite dense glomerulare, sau spre forma de scleroză glomerulară focală (Srichaikul și colab., 1975).

Tablou clinic. Infestarea cu *S. haematobium* debutează printr-o boală sistemică, în cursul căreia paraziții migrează în plexul venos pelvin și vezical, determinînd o afecțiune caracteristică : schistosomiaza vezicală și urogenitală. Leziunile vezicale determină hematurii persistente,

dureri suprapubiene, polakiurie, disurie. Întreg aparatul excretor poate fi afectat. Există risc de inducere a neoplasmului vezical. Infestarea cu *S. mansoni* și *S. japonicum* se manifestă prin simptome intestinale și fibroză hepatosplenică (schistosomiaza cu evoluție gravă).

Clinic, nefropatia se manifestă prin proteinurie și sediment patologic (hematurie). În cazurile avansate, se ajunge la un sindrom nefrotic.

Există suficiente dovezi care probează că glomerulonefrita din schistosomiază are la bază un mecanism imunologic care determină depozitarea în glomeruli a unor complexe imune, alcătuite din antigenul schistosomial și imunoglobuline. Se crede că acest antigen este un polizaharid derivat din intestinul parazitului (Rocha și Brito, 1982).

Evoluția nefropatiei schistosomiale este progresivă (în cazurile netratate), trecînd de la o proteinurie simplă la dezvoltarea lentă, în cîțiva ani, a unui sindrom nefrotic.

Embrionul din ou secretă o substanță toxică litică care străbate peretele oului și peretele capilar, producînd leziuni degenerative și microabcese în țesuturile din jur. La nivelul rinichiului abcesele se pot deschide în căile urinare, cu prezența puroiului și a ouălor de paraziți în urină. Microabcesele se vindecă lăsînd cicatrice fibroase.

Tratamentul nefropatiei schistosomiale necesită, pe lîngă medicația antischistosomică (Niridazol, Lucantona, Oxamichină, derivați de antimoniu), și medicamente imunosupresive: costicosteroizi ori ciclofosfamidă.

c) Rinichiul în filarioză

Filariozele (wuchereriozele) sînt boli tropicale, determinate de viermi nematozi din familia Filarioidea: *Wuchereria bancrofti* și *Brugia malayi*. Acești helminți invadează sistemul limfatic și țesutul subcutanat al omului, determinînd variate manifestări clinice: febră, limfadenită, limfangită, orhită, hidrocel, elefantiasis etc.

MANIFESTĂRILE RENALE

Se produc în două moduri:

— Prin acțiune directă, filariile, în localizarea lor în ganglionii limfatici și în vasele limfatice, determină o reacție inflamatorie granulomatoasă, cu fibroză consecutivă a acestora și blocaj al circulației limfatice. Rezultă o dilatare a vaselor limfatice, stază limfatică, edem și leziuni tisulare ireversibile. Jenarea circulației limfatice perirenale conduce la chilurie, cu urini lăptoase și iritația aparatului excretor, dar fără anomalii renale.

— Un mecanism imunologic este implicat în producerea experimentală a unei glomerulonefrite prin injectarea de material antigenic din acești helminți. Examenul histologic al rinichilor afectați arată depunerea de complexe imune în glomeruli.

În general, în aceste filarioze, ca și în celelalte cauzate de *Loa loa* (loaiaza) ori de *Onchocerca volvulus* (oncocercoza), afectările renale nu sînt importante.

d) Rinichiul în tripanosomiază

Se cunosc două forme clinice de tripanosomiaze : cea africană (denumită și „boala somnului"), produsă de protozoarele hemoflagelate : *Trypanosoma brucei gambiense* și *Tr. brucei rhodesiense*, și cea sud-americană (denumită și „boala Chagas") produsă de *Trypanosoma cruzi*.

În diseminarea lor hematogenă, aceste protozoare determină manifestări clinice variate, cu evoluție lentă (adenopatii, astenie, meningoencefalită) sau/și, alteori, acută, cu cardiopatie (boala Chagas). Manifestările renale nu constituie însă simptome importante și nici comune.

e) Rinichiul în Kala-azar (leishmanioza viscerală)

Leishmanioza este o boală determinată de un protozoar flagelat din genul Leishmania care este transmis omului prin înțepăturile unor insecte (specii de Phlebotomus). Se deosebesc două **forme clinice** de leishmanioză :

— leishmanioza viscerală (Kala-azar), boală cu evoluție lent progresivă și (dacă nu e tratată) cu evoluție letală ;

— leishmanioza cutanată (ulcer de orient, de Alep, Espundia) cu prognostic favorabil.

MANIFESTĂRILE RENALE

Se cunosc numai în leishmanioza viscerală, produsă de *Leishmania donovani*, sub forma unei glomerulonefrite proliferative, constatate atît la necropsie cît și experimental. Leziunile sînt considerate ca rezultînd din depunerea în glomeruli a unui material alcătuit din complexe imune (glomerulonefrită cu mecanism imunologic).

Afecțiunea renală are o expresie redusă : proteinurie și hematurie microscopică, uneori retenție azotată, simptome care sînt umbrite de gravitatea tabloului clinic al bolii, alcătuit din febră, hepato- și splenomegalie considerabilă, anemie, sindrom hemoragic, cașexie.

f) Rinichiul în echinococoză

Echinococoza (hidatidoza) la om este produsă prin chisturile, de mărime variată și cu diferite localizări organice, produse de stadiul larval al unui helmint plat : *Echinococcus*, cu specii : *E. granulosus*, *E. multilocularis* (echinococoza multiloculară, hidatidoza alveolară) și *E. vogeli* (echinococoza polichistică).

În aceste cazuri, rinichiul poate fi afectat numai prin localizarea renală a chistului hidatic, decelabilă prin examene de specialitate (urografie, ecografie, tomografie computerizată).

În tubul digestiv, embrionii hexacanți sînt puși în libertate, traversează pereții intestinului și trec în circulația portă. Ficatul reprezintă

primul organ care favorizează fixarea lor. Din ficat, embrionii ajung prin inima dreaptă în pulmon, iar de aici pot fi vehiculați în întreg organismul (rinichi, splină, mușchi, piele etc.). La nivelul parenchimului renal embrionul ia aspectul unei formațiuni veziculare care poartă numele de chist hidatic. Acesta este de obicei unic și variază de la 1 cm la 4—5 cm în diametru. Evoluția este lentă. Inițial, vezicula prezintă un perete dublu : capsula externă, de culoare albicioasă, și capsula internă (proligeră), formată dintr-un strat de celule mari (ce conțin în citoplasmă granule de calciu) și un strat sincițial ce vine în contact cu cavitatea veziculei. Vezicula este plină cu un lichid clar, steril, transparent (lichidul de stîncă). În această formă, denumită și *Echinococcus simplex*, apar vezicule-fiice care se formează prin înmugurire, fie endovezicular (vezicule endogene), fie către exterior în țesuturile înconjurătoare (vezicule exogene). În acest stadiu, evoluția larvei către adult nu poate avea loc (chist hidatic steril). De obicei, după un anumit interval de timp, pe suprafața capsulei proligere apar muguri care cresc și prezintă o cavitate (vezicule proligere) în care, prin înmugurire, iau naștere scolecșii. Prin ruptura veziculelor proligere, scolecșii plutesc liber în lichidul de stîncă (chist hidatic fertil). Reacțiile imediate ale parenchimului renal sînt de inflamație activă, posibil ca un răspuns alergic față de larvă. Ruptura ocazională a chistului poate duce la o pielonefrită.

g) Rinichiul în trichineloză

Deși afectarea renală din trichineloză este mai puțin cunoscută, se știe că în cursul bolii pot apărea semne clinicobiologice renale chiar cu deficit funcțional.

Trichineloza se instalează insidios, după un interval variabil, în medie de 9—14 zile de la ingestia de carne infestată.

Tablou clinicobiologic. Boala debutează deseori cu manifestări digestive necaracteristice, alterarea stării generale, curbatură, febră persistentă, cefalee, dureri musculare, edeme albe nedureroase (uneori periorbitare) și tranzit intestinal accelerat, cu diaree deseori sanguinolentă.

Pot surveni și manifestări clinice severe : erupții cutanate, edeme importante și complicații cardiovasculare, pulmonare sau nervoase (meninigită, encefalită și nevrită periferică). Unele din aceste complicații pot duce la moarte. Faza acută durează cîteva săptămîni. Trichineloza se poate croniciza, caracterizîndu-se prin persistența îndelungată a durerilor musculare (Elias și colab., 1981).

Biologic se constată leucocitoză (15 000—30 000/mm^3) asociată cu eozinofilie marcată (de 30—40%, uneori pînă la 80%). Metodele imunologice pot evidenția prezența anticorpilor în sînge după 2—3 săptămîni de la infestație (imunodifuziune în gel ; reacția de precipitare circumlarvală ; intradermoreacție cu antigen specific). Depistarea directă a parazitului poate fi efectuată în sîngele circulant, materiile fecale, dar mai ales prin biopsie musculară.

Scanned with OKEN Scanner

MANIFESTĂRILE RENALE

Morfopatologie. Larvele de *Trichinella spiralis* trec, de la nivelul intestinului, în circulația sanguină și limfatică, putînd să afecteze și rinichiul. La nivelul parenchimului renal, larvele încep să crească în volum și se răsucesc în spirală determinînd reacții inflamatorii și formarea unei capsule conjunctive în jurul parazitului. Se formează mici chisturi (1 mm în diametru) care au aspectul unei lămîi în miniatură. În jurul formațiilor chistice se dezvoltă un infiltrat limfoeozinofil. Pereții chistelor și chiar trichina sînt sediul unor calcificări.

În microscopia optică se observă leziuni de glomerulită proliferativ-exsudativă și proliferativ-membranoasă (fig. 4.14, 4.15). Se remarcă în mod constant hipercelularitate glomerulară segmentară sau difuză, prin proliferarea celulelor endocapilare și prin infiltratul leucocitar. Ansele capilare sînt îngroșate, cu prezența în unele cazuri de trombi hialini intracapilari. La nivelul tubilor apar leziuni difuze de distrofie granulară.

La microscopul electronic, membranele bazale ale capilarelor glomerulare prezintă îngroșări inegale și depozite electronodense subendoteliale și intrabazale (fig. 4.16). În lumenul capilarelor glomerulare, se observă infiltrate leucocitare, iar celulele endoteliale prezintă o distrofie vacuolară însoțită de conglutinarea trombocitelor aderente de *lamina fenestrata*.

Prin tehnica de imunofluorescență, s-au evidențiat în unele cazuri depozite granulare intense de IgG și C la nivelul membranelor bazale glomerulare și în mezangiu (fig. 4.17).

Patogeneza manifestărilor renale este probabil imună, mecanism susținut de prezența unor depozite granulare intense de IgG și complement, vizibile în imunofluorescență. Dezvoltarea leziunilor renale este consecința depunerii de complexe imune circulante care au fost evidențiate și în ser. Scăderea complementului seric pledează în același sens. In producerea leziunilor glomerulare ar mai interveni și mecanisme alergice, așa cum o arată și creșterea concentrației de IgE în ser (Coulaud și colab., 1976).

Tablou clinicobiologic. În majoritatea cazurilor atingerea renală este ușoară și se manifestă doar prin proteinurie de intensitate redusă. Alteori proteinuria se asociază cu hematurie microscopică sau chiar macroscopică și cilindrurie. Chiar în cazurile cu manifestări clinicobiologice discrete, morfopatologic poate exista un tablou tipic de nefropatie glomerulară proliferativă endoteliomezangială sau membranoproliferativă (Trandafirescu și colab., 1979; Sitprija și colab., 1980).

Nefropatia trichinelozică se mai poate manifesta, rareori, sub diverse forme anatomoclinice severe: insuficiență renală acută prin necroză tubulară și infarct renal (Charmot și colab., 1976); glomerulonefrită acută (Schoenfeld și Eddis, 1967); glomerulonefrită cronică (Gattery și colab., 1956).

Evoluția este de obicei benignă. În rare cazuri este posibilă o evoluție severă către insuficiență renală, uneori letală (Sitprija și colab., 1980).

Tratamentul nefropatiei trichinelozice se adresează bolii de bază (Piperazină şi Thiabendazol, în faza intestinală; derivaţi de Carbamazină, în faza musculară). Afectarea renală se va trata simptomatic în raport cu forma anatomoclinică, iar patogenetic va fi recomandată corticoterapia, în cazurile fără insuficienţă renală.

Bibliografie

BERTRAND E., LE BRAS M., *L'insuffisance rénale aiguë du paludisme à Pl. falciparum*, Presse Méd., 1971, *79*, 1239.

BOROCHOWITZ D. et al., *Disseminated intravascular coagulation with fatal haemorrhage in cerebral malaria*, Brit. Med. J., 1970, *6*, 710.

CANFIELD C. J. et al., *Acute renal failure in Pl. falciparum malaria*, Arch. Intern. Med., 1968, *122*, 194.

CHARMOT G., VILDE J. L., FROTTIER J., BASTIN R., *Trois observations de trichinose*, Ann. Méd. intern., 1976, *127*, 813.

COULAUD J. P., PATICIER A., VERNANT D., BROCHARD C., GENITEAU M., SAIMOT J., PAYET M., *Epidémie de trichinose d'origine égyptienne. À propos de 6 cas observés a Paris*, Ann. Méd. int., 1976, *127*, 467.

ELIAS M., FAZAKAS B., SIMIONESCU, O., BORNUZ M., DĂNCESCU, P., PETCU I., *Parazitologie medicală*, Ed. Did. şi Ped., Bucureşti, 1981, p. 123.

GATTERY J. M., MILNE J., HOUSE R. K., *Observation on hepatic and renal dysfunction in trichinosis. Anatomic changes in these organs occurring in cases of trichinosis*, Amer. J. Med., 1956, *21*, 567.

KIBUKAMUSOKE W., HULT R., WILKS E., *The nephrotic syndrome in Uganda and association with quarta malaria*, Q.J. Med., 1963, *36*, 393.

O.M.S., *Les progrès en immunologie du paludisme*, Rap. 579, O.M.S., Genève, 1975.

ROCHA E., BRITO E., *Postparasitic glomerulonephritis*, in : *Clinic Immunology of the Kidney* (Zabriskie et al. eds), J. Wiley, N.Y., 1982.

SCHOENFELD M. R., EDDIS J. T., *Trichinosis and glomerulonephritis*, Arch. path. (Chicago), 1967, *84*, 625.

SITPRIJA V., *Renal involvement in malaria*, Lancet, 1967, *1*, 770.

SITPRIJA V., KOEPLUNG M., BOONPUNCKNAVIG V., BOONPUNCKNAVIG S., *Renal involvement in human trichinosis*, Arch. Intern. Med., 1980, *140*, 544.

SRICHAIKUL T. et al., *Complement changes and DIC in Pl. falciparum malaria*, Lancet, 1975, *1*, 770.

TRANDAFIRESCU V., GEORGESCU L., SCHWARZKOPF A., MĂNESCU N., ZOSIN C., *Trichinosis nephropathy*. Rev. Roum. morph., embryol. physiol., 1979, *15*, 133.

WARD A., KIBUKAMUSOKE W. *Evidence of soluble immune complexes in the pathogenesis of glomerulonephritis of quarta malaria*, *Lancet*, *1969*, *1*, *283*.

Capitolul 5

RINICHIUL

în bolile hematologice

A. RINICHIUL ÎN ANEMIA DREPANOCITARĂ

Anemia drepanocitară (= siclemia = hemoglobinoza S = anemia falciformă) este o boală cu transmitere ereditară autosomal-codominantă, caracterizată prin prezența în eritrocite a unei hemoglobine anormale (HbS) în care valina este înlocuită de acidul glutamic. Boala este rar întîlnită în țara noastră, fiind mai frecventă la populația de culoare din S.U.A. și la cea din bazinul mediteranean.

În raport cu procentul de HbS din hemoglobina totală, se deosebește, o „tară" drepanocitară (25—44% HbS) și o „boală" drepanocitară (76% HbS). Starea fizico-chimică a HbS din eritrocite se modifică, în condiții de hipoxie, acidoză și hiperosmolaritate, ducînd la transformarea eritrocitului în forme alungite și rigide, care favorizează creșterea permeabilității membranei eritrocitare, urmată de hemoliză. În plus, crește viscozitatea sanguină și apar efecte reologice în microcirculație, cu agregare vasculară, ischemie și infarct.

Manifestările renale în anemia drepanocitară apar mai puțin marcate la pacienții cu tară decît la cei cu boală drepanocitară.

Tablou clinicobiologic. În drepanocitoza-tară, nu apar semne clinice, afecțiunea fiind descoperită întîmplător sau prin apariția unor infarcte viscerale spontane. Dimpotrivă, boala drepanocitară debutează insidios din primele luni de viață, manifestîndu-se prin paloare și întîrziere în dezvoltare. În cursul evoluției, apare un habitus caracteristic siclemiei (trunchi mic, brațe și picioare lungi, cifoză dorsală cu lordoză lombară, modificări craniene cu bose frontale proeminente). Majoritatea cazurilor cu această boală nu ajung la vîrsta adultă.

Afecțiunea evoluează sub forma unei anemii hemolitice cronice, cu perioade de exacerbare însoțite de tromboză vasculară. În cadrul sindromului hemolitic apar : icterul, splenomegalia, cardiopatia cu insuficiență cardiacă, litiaza biliară și osteoporoza la nivelul coloanei vertebrale (tasări sau prăbușiri de corp vertebral) și al craniului (craniu „în perie", cu îngroșarea diploei și osteoporoză). Trombozele vasculare apar de obicei în crizele hemolitice și pot surveni în orice organ.

Manifestările clinice ale trombozelor sînt foarte diverse :

— osoase, cu dureri vii la extremități (în prima copilărie), coloană vertebrală și pelvis (la vîrste mari), uneori complicate cu fracturi, necroze sau osteomielită ;

— pulmonare (infarct pulmonar) ;

— abdominale (crize dureroase, uneori cu infarct mezenteric, intestinal sau splenic și abdomen acut) ;

Scanned with OKEN Scanner

— neurologice, foarte variate (iritabilitate, paralizie de nervi cranieni, convulsii, orbire bruscă);

— ulcere cronice maleolare, mai ales la adolescenţi şi adulţi.

Rezultatele *investigaţiilor de laborator* sînt normale la pacienţii cu tară drepanocitară, cu excepţia testului de siclizare (care utilizează un agent reductor, cum este bisulfitul de sodiu) şi a electroforezei hemoglobinei care evidenţiază prezenţa HbS.

În boala drepanocitară există anemie marcată cu reticulocitoză (5—25%) şi modificări eritrocitare importante vizibile pe frotiul de sînge periferic şi caracterizate prin modificarea mărimii, formei şi culorii hematiilor (hematii uşor colţuroase, alungite sau cu prelungiri ascuţite). Numai în puţine cazuri se pot vedea hematii „în seceră".

Leucocitele şi trombocitele sînt în mod obişnuit crescute, fiind scăzute numai în cazurile cu splenomegalie importantă şi hipersplenism.

VSH-ul este de obicei scăzut, rezistenţa osmotică a hematiilor crescută, sideremia în mod constant foarte crescută, iar creşterea bilirubinei indirecte este în raport cu intensitatea hemolizei.

MANIFESTĂRILE RENALE

Sînt variate în raport cu forma şi vechimea anemiei drepanocitare, putîndu-se evidenţia modificări hemodinamice, anomalii funcţionale şi diverse manifestări clinice.

În ceea ce priveşte **patogeneza** leziunilor renale, s-a considerat că ar putea interveni un efect toxic al depozitelor extensive de fier. De asemenea, se presupune că fagocitarea hematiilor siclizate sau a fragmentelor acestora de către celulele mezangiale ar putea reprezenta un factor de stimulare a proliferării mezangiale. Evidenţierea depozitelor dense de IgG şi C_3 şi localizarea acestora în glomeruli sugerează intervenţia complexelor imune în producerea nefropatiei. Defectele tubulare, care sînt precoce şi constante, pot fi consecinţa hipoxiei epiteliului tubular, secundară siclizării, şi care duce la eliberarea de antigene tubulare şi la autosensibilizare secundară. Poate rezulta astfel o nefrită prin complexe imune cu anticorpi împotriva membranei epiteliului tubular (Borrero, 1983).

Morfopatologie. Modificarea predominantă, vizibilă la microscopul optic, este congestia capilarelor glomerulare care conţin frecvent eritrocite cu aspect siclizat ce pot fi prezente şi în vasele sanguine mai mari. Glomerulii prezintă o creştere netă de volum, mai ales la nivelul zonei juxtamedulare. Creşterea mărimii glomerulilor este paralelă cu vîrsta pacienţilor şi este în raport invers cu concentraţia hemoglobinei. Anemia nu poate explica singură creşterea taliei glomerulare, care nu apare în alte stări anemice. Hipertrofia glomerulară ar putea fi legată de creşterea viscozităţii sanguine. În afară de această hipertrofie, se observă uneori ischemie glomerulară, scleroză segmentară şi, pe alocuri, glomeruli complet hialinizaţi.

Cu microscopul electronic, la nivelul celulelor epiteliale glomerulare se pot evidenţia depozite de fier, iar membrana bazală glomerulară este uneori dedublată. Modificările glomerulare lipsesc la cei cu tară drepano-

citară, la care şi mărimea glomerulilor este normală. În afară de modificările glomerulare, se constată focare de fibroză interstiţială, predominînd în medulara renală.

Prin imunofluorescenţă se pot evidenţia depozite granulare de imunoglobuline şi complement, de-a lungul membranei bazale glomerulare, precum şi crioprecipitate de imunoglobuline în epiteliile tubulare.

Modificările hemodinamice sînt caracterizate, la copii şi tineri cu boală drepanocitară, printr-o creştere anormală a filtraţiei glomerulare şi a fluxului plasmatic renal, în timp ce, după vîrsta de 30 de ani, acestea se normalizează sau scad sub valorile normale (Etteldorf şi colab., 1952, 1955, citaţi de Alfrey, 1981). În plus, se constată o scădere a ratei de extracţie a PAH* -ului (Hatch şi colab., 1970). Mecanismul acestor tulburări hemodinamice nu este bine cunoscut. Este posibil să intervină creşterea fluxului sanguin renal, medular şi/sau cortical.

Modificările funcţionale renale din cursul anemiei drepanocitare sînt caracterizate mai ales prin deficitul capacităţii de concentraţie şi, într-o măsură mai mică, prin deficitul de acidifiere renală, anomalii care se observă cu toate că filtraţia glomerulară şi fluxul plasmatic renal sînt normale sau crescute.

Deficitul de concentraţie urinară este de obicei discret, majoritatea bolnavilor concentrînd chiar pînă la 800 mOsm/l. Această anomalie este considerată drept consecinţă a diminuării fluxului sanguin în *vasa recta*, datorită aglomerării de eritrocite siclizate în medulara renală. Bolnavii prezintă poliurie cu densitate urinară scăzută, iar administrarea de vasopresină nu creşte concentraţia urinară peste valoarea atinsă prin deshidratare. În cursul evoluţiei bolii, diminuarea capacităţii de concentraţie se accentuează progresiv odată cu înaintarea în vîrstă a pacienţilor. Defectul de concentrare poate fi constatat şi la pacienţii cu tară drepanocitară.

Capacitatea de diluţie, precum şi reabsorbţia sodiului la nivelul anselor Henle şi tubilor distali, rămîn intacte (Borrero, 1983).

Defectul de acidifiere apare numai la pacienţii cu boală drepanocitară, constatîndu-se în special la cei cu deficit mai marcat al capacităţii de concentraţie. S-a arătat că există o reducere a excreţiei de acid titrabil, în timp ce rata excreţiei de amoniu este normală. Nu s-a constatat însă o anomalie a eliminării bicarbonatului. Se consideră că este vorba de o acidoză tubulară renală distală incompletă, care este produsă de disfuncţia canalelor colectoare, consecutivă alterării fluxului sanguin papilar (Goosen şi colab., 1972; Alleyne şi colab., 1975).

În general nu se constată alte defecte tubulare renale; excreţia sodiului este normală, dar uneori există o diminuare a capacităţii de excreţie a potasiului şi o creştere a reabsorbţiei tubulare a fosforului, ducînd la hiperfosforemie. Hiperfosforemia poate apărea chiar dacă filtraţia glomerulară este încă în limite normale.

S-a descris şi o creştere a secreţiei tubulare a acidului uric fără ca aceasta să fie asociată cu hiperuricemie (Diamond şi colab., 1975).

---

* *PAH*, acid paraminohipuric

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările clinice renale din drepanocitoză pot consta din hematurie, necroză papilară, infarct renal, nefropatie glomerulară sau insuficiență renală.

• *Hematuria* este una dintre manifestările cele mai comune ale drepanocitozei, mai ales în forma de tară a siclemiei. Hematuria apare mai frecvent la adult decît la copil și mai deseori la bărbat decît la femeie. Ea poate fi macroscopică, nedureroasă și recidivantă. Hematuria este de regulă unilaterală, mai ales stîngă (Alleyne și colab., 1975), și doar în 10% din cazuri este bilaterală (Statius Van Eps și Early, 1979). Chiar în absența unor episoade de hematurie macroscopică, la majoritatea bolnavilor se poate evidenția o hematurie microscopică. Diagnosticul de hematurie datorată siclemiei poate fi suspectat dacă se găsesc eritrocite siclizate în sedimentul urinar. La 30—40% din bolnavii cu hematurie drepanocitară, urografia i.v. arată diverse modificări și în special defecte de umplere a calicelor (Alfrey, 1981). Hematuria este datorată siclizării crescute a eritrocitelor la nivelul medularei renale, drept urmare a anoxiei relative, hipertonicității și acidității crescute a medularei renale. De cele mai multe ori, hematuria cedează spontan, dar uneori numai după o perioadă de cîteva săptămîni sau luni.

• *Necroza papilară* este o complicație frecventă care se dezvoltă lent și afectează de obicei cîte o singură papilă. Manifestările clinice pot fi reduse, uneori diagnosticul fiind stabilit doar pe baza modificărilor urografice.

Necroza papilară este rareori asociată cu insuficiență renală, dar destul de frecvent cu infecții bacteriene ale tractului urinar și pielonefrită acută sau cronică. Modificările care duc la instalarea necrozei papilare sînt de asemenea consecința procesului de siclizare a eritrocitelor care are efecte ischemice și poate duce chiar la obstrucția vaselor *rectae*.

• *Infarctul renal* poate apărea sub formă de infarcte corticale renale mici și, mai rar, ca infarcte multiple, care pot duce la pierderea totală a funcției rinichiului respectiv. Infarctul renal se poate complica cu hematomperirenal important, deoarece arterele mari ale rinichiului sînt permeabile. Infarctele se produc prin siclizarea eritrocitelor în patul capilar renal (Sickles și Korobkin, 1974).

• *Nefropatia glomerulară* din siclemie era în trecut considerată drept o complicație rară (Heptinstall, 1966), dar datele mai recente arată că poate fi întîlnită cu o frecvență relativ mare (Elfenbein și colab., 1974). Această glomerulopatie se manifestă de obicei prin proteinurie și, mai rareori, prin sindrom nefrotic. Proteinuria este frecventă, survenind la aproximativ 30% din pacienți (Statius Van Eps și Early, 1979), fiind cantitativ variabilă în cursul evoluției (depășește rareori 3 g). Cînd apare, sindromul nefrotic nu se însoțește în mod obișnuit de creșterea colesterolului (care poate fi chiar scăzut) și nici de hipertensiune arterială. Sindromul nefrotic se întîlnește practic doar la pacienții cu boală drepanocitară și numai în caz cu totul excepțional la cei cu tară. Se consideră că patogeneza sindromului nefrotic este legată de un mecanism prin complexe imune, deși ar putea avea un rol patogenic și depozitele de complexe de fier evidențiate în mezangiul glomerular (Elfenbein și colab., 1974; Pardo și colab., 1975).

Hipertensiunea arterială poate fi totuşi uneori asociată cu nefropatia glomerulară din siclemie (Borrero, 1983).

• *Insuficienţa renală* nu este o complicaţie frecventă a drepanocitozei şi, în majoritatea cazurilor, ea este precedată de apariţia sindromului nefrotic (Alleyne şi colab., 1975). Este probabil că, în aceste cazuri, pierderea progresivă a funcţiei renale este consecinţa modificărilor vasculare şi a leziunilor autoimune, care au drept rezultat scleroza glomerulară, fibroza interstiţială şi periglomerulară, precum şi atrofia tubulară.

Tratament. Anemia drepanocitară nu are un tratament etiologic. Este importantă însă terapia profilactică (consultaţii genetice pentru limitarea transmiterii ereditare şi evitarea factorilor favorizanţi ai crizelor de siclizare). Tratamentul simptomatic se adresează numai pacienţilor cu boală şi vizează anemia (transfuzii de masă eritrocitară) şi crizele trombotice (hidratare, alcalinizare, vasodilatatoare).

Nefropatia drepanocitară va fi tratată în raport cu forma anatomoclinică. La pacienţii cu hematurie importantă şi recidivantă se poate încerca modificarea factorilor care favorizează siclizarea la nivelul medularei renale. Astfel, pentru reducerea hipertonicităţii medulare, se indică administrarea i.v. de apă distilată sau de diuretice osmotice (Manitol) sau de ansă (Furosemid, acid etacrinic), precum şi alcalinizare cu bicarbonat de sodiu (Knochel, 1969). În caz de hematurie refractară la tratament, se poate recomanda acidul epsilonaminocaproic, în doze reduse (4 g/24 ore), divizate la 4—6 ore interval (Bergin, 1966). În cazurile grave, se indică transfuzii sanguine multiple şi oxigenoterapie hiperbarică pentru diminuarea producerii siclizării. S-a încercat în cazuri extreme şi nefrectomia, dar indicaţia este discutabilă.

La bolnavii cu necroză papilară se va aplica un tratament simptomatic şi antibacterian.

În cazurile de nefropatie glomerulară s-a încercat administrarea de corticosteroizi, care au dat uneori rezultate, mai ales la bolnavii cu sindrom nefrotic (Sweeney şi colab., 1962).

În stadiul de insuficienţă renală terminală, singura posibilitate terapeutică rămîne aplicarea dializei cronice, cu toate că aceasta implică diverse complicaţii legate de hemoliză, anemie şi tromboză (Friedman şi colab., 1974; Buckalew şi Someren, 1974). S-a aplicat, în unele cazuri, transplantarea renală (Chatterjee, 1980; Gonzales-Carrillo şi colab., 1982).

B. RINICHIUL ÎN HEMOPATIILE MALIGNE

Afectarea renală poate surveni atît în unele hemopatii maligne ale ţesutului mieloid (leucemia mieloidă cronică, leucemii acute mieloblastice), cît şi în anumite hemopatii maligne ale ţesutului limfoid (leucemii limfoide cronice, leucemii acute limfoblastice, boală Hodgkin, limfosarcoame, sarcom Burkitt şi reticuloze maligne).

Cunoaşterea afectării renale este importantă deoarece manifestările anatomoclinice renale pot apărea nu numai drept complicaţii ale acestor

hemopatii, dar, în cazuri mai rare, pot reprezenta manifestarea revelatoare a bolii, înaintea apariţiei unor semne clinicobiologice specifice hemopatiei.

Tabloul clinicobiologic este foarte variat, în raport cu hemopatia malignă respectivă şi cu stadiul evolutiv al acesteia.

Pot apărea:

— semne generale (febră, slăbire, astenie ş.a.);

— semne clinice sugestive (adenopatii superficiale şi/sau profunde, splenomegalie cu sau fără hepatomegalie, tulburări hemoragipare, sindroame de compresiune vasculară);

— afectarea anumitor organe (manifestări neurologice, pulmonare, cutanate, digestive ş.a.);

— infecţii etc.

Datele clinice vor trebui coroborate în mod obligatoriu cu rezultatele multiplelor *investigaţii de laborator* care se vor efectua în etape, în raport cu datele de anamneză, cu examenul clinic şi cu investigaţiile de rutină (Berceanu, 1977): examenul sîngelui periferic (cantitativ şi calitativ); examenul măduvei osoase prin puncţie medulară; puncţii bioptice ale splinei, ganglionilor, ficatului şi măduvei osoase; examene citochimice şi citoenzimologice (necesare mai ales pentru precizarea citologică a proliferărilor leucemice); examene citogenetice, necesare în anumite forme (în leucemia mieloidă cronică); teste de explorare imunologică (tumorală şi celulară); investigaţii de specialitate (neurologice, renale etc.).

MANIFESTĂRILE RENALE

În cursul sindroamelor mielo- şi limfoproliferative, pot apărea manifestări renale de diverse tipuri, datorită faptului că rinichiul poate fi interesat fie prin invazie directă (infiltraţie parenchimatoasă), fie prin

Tabelul 5.1

Manifestările renale în sindroamele mielo- şi limfoproliferative

I. *INVAZIA PARENCHIMULUI RENAL* prin:
- Infiltraţie leucemică sau limfogranulomatoasă
- Metastazare din alte organe

II. *AFECTAREA SECUNDARĂ A PARENCHIMULUI RENAL* prin:
- Obstrucţie ureterală } → nefropatie obstructivă
- Fibroză retroperitoneală } → nefropatie obstructivă
- Afectare vasculară:
  - a) arterială cu hipertensiune renovasculară
  - b) venoasă cu sindrom nefrotic
- Nefropatie glomerulară
- Amiloidoză renală

III. *TULBURĂRI METABOLICE*:

Hipercalcemie	Lizozimurie
Hiperuricemie	Hiperfosfatemie
Acidoză lactică	Hiponatriemie

tulburări metabolice, caracteristice bolilor respective. Rinichiul poate fi afectat fie izolat, fie odată cu ureterele şi vasele renale (tabelul 5.1).

I. Invazia parenchimului renal

Survine în *limfoame* (în 42—63% din cazuri), fie sub formă de mase nodulare, fie sub forma unei infiltrații difuze în unul sau ambii rinichi (Martinez-Maldonado și Ramirez-Arrillano, 1966). Într-o serie mai mare (690 de cazuri de limfoame autopsiate), incidența infiltrației limfomatoase a rinichiului a fost de 33,5%. Infiltrația renală a fost observată mai frecvent în limfosarcoamele cu prindere medulară, fiind mai redusă în cele fără prindere medulară și în reticulosarcoame. Infiltrația a fost unilaterală în 26% și bilaterală în 74% din cazuri, prezentîndu-se de obicei sub formă de noduli multipli mici și doar rareori ca o afectare difuză a parenchimului renal (Richmond și colab., 1962; Massry, 1980). Infiltrația renală difuză se constată mai ales în limfosarcom, boala Hodgkin și reticulosarcom.

Afectarea renală metastatică din limfoamele maligne este relativ frecventă (53%, Wentzell și Berkheiser, 1955), traducîndu-se printr-un aspect angiografic variabil (avascularizație completă în boala Hodgkin, pînă la tumori vasculare dispuse „în palisadă" în limfoamele vasculare) (Kursh și Perskly, 1971). Numai 10% din bolnavii cu limfoame și afectare renală concomitentă prezintă manifestări clinice legate de rinichi și doar puține cazuri decedează prin cauze renale (Richmond și colab., 1962). Cu toate că afectarea renală este frecventă în limfoame, moartea survine drept consecință a afectării renale directe numai în 0,5% din cazuri, în timp ce, în 2,5% din cazuri, decesul este datorat în primul rînd afectării aparatului urogenital.

În cazul afectării renale din limfoame, manifestările clinice sînt acelea ale unei formații tumorale dureroase situate în loja lombară sau în flancul abdominal.

Radiologic, rinichii respectivi apar măriți de volum, cu arborele pielocaliceal alungit, sau sub forma unor tumori parenchimatoase renale unice sau multiple. Numai în 23% din cazuri, pacienții prezintă semne manifeste clinicobiologic. Infiltrația parenchimului renal se poate asocia cu proteinurie, hematurie, hipertensiune și creșterea substanțelor azotate. Uremia este rară (Massry, 1980).

Și în *leucemii* rinichiul este frecvent afectat. În diverse tipuri de leucemie poate surveni o infiltrație leucemică a rinichilor într-un procent variabil (52—100%, Scharze, 1975). Infiltrația este întotdeauna bilaterală și poate fi nodulară sau difuză. Celulele leucemice pot infiltra atît structurile interstițiale, cît și capilarele glomerulare. În leucemia limfatică, ischemia glomerulară și fibroza periglomerulară determină un aspect lezional asemănător cu cel din nefrita interstițială. Infiltratele leucemice în parenchimul renal pot avea un caracter difuz sau nodular și sînt de obicei asociate cu calculi de acid uric și amiloidoză.

De obicei însă insuficiența renală nu poate fi atribuită direct procesului leucemic.

Tratamentul recomandabil în cazul invaziei parenchimului renal sau tractului urinar este radioterapia locală sau chimioterapia sistemică a bolii de bază. În unele cazuri se pot obține rezultate favorabile (Amstrong și Myers, 1966).

II. Afectarea secundară a parenchimului renal

Poate avea loc în: *obstrucția ureterală* sau *fibroza retroperitoneală*, rezultatul fiind instalarea unei *nefropatii obstructive*.

Afectarea directă a ureterelor poate fi uneori observată în limfoame ducînd la nefropatie obstructivă şi atrofie renală (Richmond şi colab., 1962).

Obstrucţia ureterală poate duce la hidronefroză (10% din cazuri) care se produce în diverse moduri: adenopatii compresive, infiltraţie retroperitoneală şi/sau fibroză retroperitoneală asociată, infiltraţie limfomatoasă directă a ureterelor sau calculi ureterali de acid uric.

Manifestările clinice ale unei leziuni obstructive cu sediu extrarenal pot fi: nicturia, poliuria, perioade de oligurie urmate de poliurie şi uneori anurie în caz de obstrucţie bilaterală totală. În unele cazuri, survine hipertensiunea arterială. Evoluţia duce frecvent la uremie, uneori rapid instalată. Obstrucţia poate fi intrarenală prin precipitarea intratubulară a acidului uric (Massry, 1980).

Terapeutic, în afara radio- şi chimioterapiei, se recomandă în unele cazuri intervenţia chirurgicală.

● *Afectarea vasculară.* În cazuri rare se poate produce o hipertensiune renovasculară, avînd ca substrat stenoza arterei renale produse prin infiltraţia peretelui arterial renal sau prin compresiunea dată de o tumoră adiacentă (Weidmann şi colab., 1969).

Afectarea venoasă renală prin tromboză sau compresiune tumorală poate fi asociată cu sindrom nefrotic. Relaţia între tromboza venoasă renală şi sindromul nefrotic este însă discutabilă.

Afectarea vasculară reprezintă însă o cauză rară de insuficienţă renală.

● *Nefropatia glomerulară.* În limfoame şi leucemii, pot fi întîlnite diverse forme de nefropatie glomerulară care pot coexista cu alterări glomerulare asociate unei tromboze a venei cave sau a venei renale.

Afectarea glomerulară este mult mai frecventă în boala Hodgkin unde se întîlneşte îndeosebi o glomerulopatie cu leziuni minime, care a fost găsită chiar în 50% din cazurile de boală Hodgkin, fiind mult mai rară în asociere cu alte limfoame şi leucemii (Ghosh şi Muehrcke, 1970; Sherman şi colab., 1972; Hyman şi colab., 1973; Eagen şi Lewis, 1977).

Glomerulopatia cu leziuni minime este asociată frecvent cu sindromul nefrotic şi are o evoluţie paralelă cu aceea a bolii Hodgkin. Sindromul nefrotic prezintă recăderi şi remisiuni legate de fluctuaţiile bolii Hodgkin tratate prin iradiere sau chimioterapie. Legătura dintre cele două afecţiuni ar putea să ţină de limfocitele T. În cursul bolii Hodgkin s-a evidenţiat o hiperactivitate a limfocitelor T supresoare precum şi prezenţa unui factor care inhibă migrarea macrofagelor. În imunofluorescenţă nu a fost observată nici o depunere de imunoglobuline în rinichi, ceea ce ar demonstra că leziunea glomerulară nu este de natură imunologică în boala Hodgkin, spre deosebire de sindromul nefrotic asociat cu alte tumori. Este posibil ca mecanismul de apariţie al sindromului nefrotic în limfogranulomatoza malignă să fie de natură toxică, existînd unele date care arată că o anumită clasă a limfocitelor T secretă substanţe care alterează permeabilitatea membranei bazale glomerulare şi/sau influenţează funcţia podocitară. Alte date sugerează că leziunile minime ar putea reprezenta un stadiu precoce al unei glomerulopatii progresive care, în cursul evoluţiei, ar putea prezenta proliferare endotelială şi mezangială, precum şi depozite

de imunoglobuline (IgG, IgM) şi complement (C_3, C_4) la nivelul peretelui capilar şi mezangiului glomerular (Hyman şi colab., 1973; Shalhoub, 1974).

Evoluţia glomerulopatiei cu leziuni minime este foarte lentă, dar ulterior se poate dezvolta un alt tablou histopatologic (Suki, 1976). În cazuri mai rare, boala Hodgkin se poate asocia cu alte tipuri de glomerulopatii (extramembranoase, segmentară şi focală, membranoproliferativă). Leziuni similare pot fi întîlnite în alte limfoame şi în leucemii (Feehally şi colab., 1981).

Nefropatia glomerulară poate fi uneori o descoperire anatomopatologică fără să fi prezentat manifestări clinice.

• *Amiloidoza renală* asociată cu boala Hodgkin şi cu alte limfoame maligne este de mult timp cunoscută. Incidenţa amiloidozei în boala Hodgkin este de 3—11% (Richmond şi colab., 1962), mult mai crescută decît în populaţia generală. În prezent, însă, incidenţa amiloidozei în limfoame şi leucemii pare să fie în scădere, ceea ce ar putea fi consecinţa tratamentului agresiv modern (Eagen şi Lewis, 1977; Glassock, 1979).

Amiloidoza renală din limfoame şi leucemii prezintă caractere clinicobiologice şi morfopatologice similare cu cele ale amiloidozei renale de alte cauze. Trebuie însă menţionat faptul că, în aceste boli, tratamentul cu droguri imunosupresoare poate accelera şi agrava considerabil evoluţia amiloidozei (Spain, 1956).

III. *Tulburările metabolice* pot consta din:

• *Hipercalcemie.* La pacienţii cu leucemii şi limfoame, se constată şi hipercalcemie cu alteraţii renale secundare (nefrită interstiţială cronică, obstrucţie tubulară sau litiază calcică cu nefropatie obstructivă). Hipercalcemia ar fi consecinţa afectării osoase de către procesul leucemic, prin metastaze osteolitice care duc la o eliberare semnificativă de calciu în circulaţie. În cazuri mai rare poate surveni şi o hiperproducţie de hormon paratiroidian de către tumori neparatiroidiene (Scherwood şi colab., 1967). În mod excepţional, mai pot interveni alţi factori cum sînt: un factor sterolic cu acţiune de tipul vitaminei D, un factor stimulator al proceselor osteoclazice, precum şi unele prostaglandine (Massry, 1980).

Se apreciază că, în leucemie, hipercalcemia survine la 2,5% din toţi bolnavii (Jordan, 1966; Benvenisti şi colab., 1969), fiind însă mai frecventă în leucemia acută limfocitară.

Calcemia ajunge în majoritatea cazurilor la valori peste 14 mg%. Fosforemia este în general normală, dar poate fi, uneori, scăzută, în caz de exces al hormonului paratiroidian. De obicei, apare retenţie azotată şi insuficienţă renală aproape în toate cazurile.

Hipercalcemia din aceste boli va trebui tratată conform metodelor menţionate la capitolul 1, subcapitolul D. Este de menţionat însă că această hipercalcemie este rezistentă la tratamentul cu corticosteroizi (Suki, 1976).

• *Hiperuricemie.* Aceasta poate să apară în leucemii şi limfoame datorită metabolismului accelerat al nucleoproteinelor din aceste boli, chiar în afara oricărui tratament. Mai frecvent survine însă după radioterapie sau chimioterapie, mai ales la tipurile limfoblastice acute, fiind

mai rară în tumorile solide de tipul limfoamelor maligne şi limfosarcoamelor (Maher şi colab., 1969).

Excreţia renală a acidului uric este crescută la aceşti bolnavi şi, deoarece urina este deseori concentrată şi acidă din cauza vărsăturilor şi febrei, apar condiţii favorabile pentru precipitarea intratubulară a acidului uric, care poate duce chiar la insuficienţă renală acută.

Hiperuricemia secundară sindroamelor mielo- şi limfoproliferative se poate complica cu nefrită hiperuricemică acută al cărei tablou clinic şi tratament sînt prezentate la capitolul 1, subcapitolul B.

În cazuri mai rare, în boala Hodgkin şi leucemia monocitară, se poate constata, dimpotrivă, o hipouricemie datorată unui clearance renal crescut al acidului uric. Această hipouricemie a fost uneori observată în asociere cu un sindrom Fanconi (Massry, 1980).

• *Acidoză lactică*. Unele cazuri de leucemie acută se pot însoţi de hiperlactacidemie, valorile acidului lactic sanguin ajungînd foarte crescute (între 12 şi 45 mEq/l), faţă de valoarea normală (1,3 mEq/l)(Field şi colab., 1960). În cazuri mai rare acidoza lactică poate fi cronică fiind descrisă şi în limfomul Burkitt şi limfosarcom (Wainer şi colab., 1973).

• *Lizozimurie* (*muramidazurie*). În leucemii monocitare şi mielomonocitare, a fost descrisă o disfuncţie tubulară renală asociată cu lizozimurie şi hipokaliemie (Osserman şi Lawlor, 1966; Muggia şi colab., 1969). Pacienţii prezintă o proteinurie de tip tubular, iar excreţia de lizozim diminuează după aplicarea terapiei cu agenţi citotoxici. Azotemia poate fi crescută în 50% din cazuri (Pruzanski şi Platts, 1970).

• *Hiperfosfatemie*. În unele cazuri de leucemii şi limfoame, chimioterapia poate fi urmată de hiperfosfatemie, în urma eliberării conţinutului fosfatic al celulelor maligne distruse (Zusman şi colab., 1973). Această hiperfosfatemie se asociază cu hiperfosfaturie şi hipocalcemie (Monballyu şi colab., 1984).

Tratamentul este prezentat la capitolul 1, subcapitolul D.

• *Hiponatriemie*. În leucemii acute mieloide, s-a constatat în majoritatea cazurilor o hiponatriemie asociată frecvent cu excreţie urinară crescută a sodiului şi urini hiperosmolare. Mecanismul de apariţie al acestei hiponatriemii ar putea fi legat de stimularea secreţiei de ADH, produsă fie de celulele mielocitare, fie prin infiltraţie leucemică a hipotalamusului (Mir şi Delamore, 1974). Mai rar poate surveni hipernatriemie la pacienţi cu afecţiuni neoplazice a căror localizare afectează producţia şi depozitarea de hormon antidiuretic.

Bibliografie

ALFREY A. C., *The Renal Response to Vascular Injury*, în : *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C. eds.), 2nd ed. W. B. Saunders, Philadeplhia, 1981, p. 1668.

ALLEYNE G. A. C., STATIUS VAN EPS L. W., ADDAE S. K., NICHOLSON G. D., SCHOOTEN H., *The kidney in sickle-cell anemia*, Kidney, Int., 1975, 7, 371.

AMSTRONG D., MYERS W. P. L., *Renal failure incident to reticulum cell sarcoma of the kidneys. Response to radiotherapy*, Ann. Intern. Med., 1966, *65*, 109.

BENVENISTI D. S., SHERWOOD L. M., HEINEMANN H. O., *Hypercalcemic crisis in acute leukemia*, Amer. J. Med., 1969, *46*, 976.

BERCEANU ŞT., *Anemiile hemolitice*, în : *Hematologie clinică* (Berceanu Şt. sub red.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1977, p. 231.

BERGIN J. J., *Complications of therapy with epsilonaminocaproic acid*, Med. Clin. North. Amer., 1966, *50*, 1669.

BERNARD J., LEVY J.-P., VARET B., *Abrégé d'Hématologie*, Masson, Paris, 1981, pp. 211, 258.

BORRERO J. R., *El rinon en la anemia de cellulas falciformes*, în : *NEFROLOGIA. Liquidos y electrolitos* (Borrero R. J., ed.), CIB, Medellin-Colombia, 1983, 269.

BUCKALEW W. M. Jr., SOMEREN A., *Renal manifestations of sickle cell disease*, Arch. Intern. Med., 1974, *133*, 660.

CHATTERJEE S. N., *National study on natural history of renal allografts in sickle cell disease or trail*, Nephron, 1980, *25*, 199.

DIAMOND H. G., MEISAL A., SHARON E., HOLDEN D., CACATION A., *Hyperuricosuria and increased tubular secretion of urate in sickle cell anemia*, Amer. J. Med., 1975, *59*, 796.

EAGEN J. W., LEWIS E. J., *Glomerulopathies of neoplasia*, Kidney Int., 1977, *11*, 297.

ELFENBEIN I., PATCHEFSKY A., SCHWARTZ A. W., WEINSTEIN A. G., *Pathology of the glomerulus in sickle-cell anemia with and without the nephrotic syndrome*, Amer. J. Pathol., 1974, *77*, 357.

FEEHALLY J., HUTCHINSON R. M., MC KAY E. H., WALLS J., *Recurrent proteinuria in chronic lymphocytic leukemia*, Clin. Nephrol., 1981, *16*, 51.

FIELD M., BLOCK J. B., LEVIN R., RALL D. P., *Significance of blood lactate elevations among patients with acute leukemia and other neoplastic proliferative disorders*, Amer. J. Med., 1960, *40*, 528.

FRIEDMAN E. A. şi colab., *Uremia in sickle-cell anemia treated by maintenance hemodialysis*, New Engl. J. Med., 1974, *291*, 431.

GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOŞAN I., *Nefropatiile glomerulare*, Ed. Facla, Timişoara, 1983, p. 132.

GHOSH L., MUEHRCKE R. C., *The nephrotic syndrome. A prodome to lymphoma*, Ann. Int. Med., 1970, *72*, 379.

GLASSOCK R. J., *Clinical Features of Immunologic Glomerular Disease*, în : *Immunologic Mechanisms of Renal Disease* (Wilson C. B., Brenner B. M., Stein J. H., eds.), Churchill-Livingstone, New York, 1979, p. 255.

GOOSEN J. P., STATIUS VAN EPS L. W., SCHOUTEN H., GITERSON A. L., *Incomplete renal tubular acidosis in sickle cell disease*, Clin. Chem. Acta, 1972, *41*, 149.

GONZALES-CARRILLO M., RUDGE C. J., PARSONS V., BEWICK M., WHITE J. M., *Renal transplantation in sickle cell disease*, Clin. Nephrol., 1982, *18*, 209.

HATCH F. E., AZAR S. H., AINSWORTH T. E., NARDO J. M., GULBERTSON J. W., *Renal circulary studies in young adults with sickle-cell anemia*, J. Lab. Clin. Med., 1970, *76*,632.

HEPTINSTALL R. H., *Pathology of the Kidney*, Little Brown Co., Boston, 1966.

HYMAN L. R., BURKHOLDER P. M., JOO P. A., SEGAR W. E., *Malignant lymphoma and the nephrotic syndrome. A clinicopathologic analysis with light, immunofluorescence and electronmicroscopy of the renal lesions*, J. Pediatr., 1973, *82*, 207.

JORDAN G. W., *Serum calcium and phosphorus abnormalities in leukemia*, Amer. J. Med., 1966, *41*, 381.

KNOCHEL, J. P., *Hematuria in sickle cell trait. The effect of intravenons administration of distilled water, urinary alkalinization and diuresis*, Arch. Intern. Med., 1969, *123*, 160.

KURSH E. D., PERSKLY L., *Selective renal arteriography in renal lymphoma*, J. Urol., 1971, *105*, 772.

MAHER J. F., RATH C. E., SCHREINER G. E., *Hyperuricemia complicating leukemia. Treatment with allopurinol and dialysis*, Arch. Intern. Med., 1969, *123*, 198.

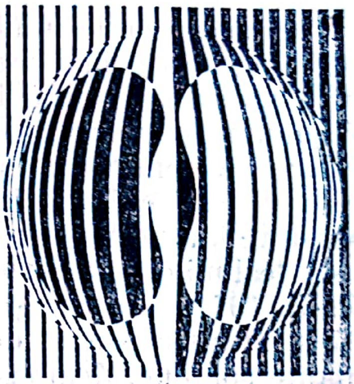
MARTINEZ-MALDONADO M., *Hematopoietic diaseases*, în : *Kidney Systemic Disease* (Suki W., Eknoyan A., eds.), J. Wiley, Chicester, 1976, p. 76.

MARTINEZ-MALDONADO M., RAMIREZ-ARRILLANO G. A., *Renal involvement in malignant lymphoma. A survey of 49 cases*, J. Urol., 1966, *95*, 485.

MASSRY S. G., *Disturbances in renal function and structure and in electrolyte hemostasis im malignancy*, în : *Pathophysiology of renal disease* (Ritz E. et al., eds.), Contrib. Nephrol., Karger (Basel), 1980, *23*, 75.

Capitolul 6

RINICHIUL



în bolile neoplazice viscerale

În afară de afecțiunile maligne de origine hematopoietică, diverse neoplasme extrarenale se pot asocia frecvent cu manifestări renale.

Afectarea rinichiului se produce, ca și în hemopatiile maligne, prin două mecanisme:

— prin *invadarea tumorală* directă a parenchimului renal sau a căilor urinare (prin infiltrație tumorală sau metastazare);

— *prin afectare secundară*:

* afectarea parenchimului renal (nefropatie glomerulară, leziuni tubulointerstițiale și/sau amiloidoză renală);

* anomalii metabolice (hipercalcemie, hiper- sau hipouricemie, hiperfosfatemie, hiponatriemie, hipokaliemie ș.a.);

* cauze iatrogenice (nefrită de iradiere, nefropatie toxică medicamentoasă și pielonefrită după imunosupresoare).

Astfel de anomalii renale pot fi întîlnite în diverse cancere viscerale (pulmonar, mamar, uterin, ovarian, gastric, colorectal, hepatic, faringian, esofagian, pancreatic și, de asemenea, în melanoame maligne și rabdomiosarcoame. Chiar anumite cancere renale proprii (tumora Wilms) pot da determinări glomerulare secundare. În *mycosis fungoides*, în stadiul de generalizare, pot fi evidențiate leziuni renale în aproximativ 50% din cazuri (Rappaport și Thomas, 1974).

Morfopatologie. Rinichiul prezintă o varietate de leziuni în cursul bolii neoplazice, el fiind frecvent invadat de carcinoame și sarcoame diferit localizate. A fost descrisă asocierea unor leziuni renale cu tumori maligne, după cum urmează: nefropatii cu leziuni glomerulare minime, asociate cu limfoame maligne, carcinoame hepatice, carcinoame ale colonului; glomerulonefrită membranoproliferativă asociată cu carcinoame gastrice, bronhice, hepatice; nefropatii glomerulare proliferative asociate cu carcinoame de tip epidermoid, melanoame și rabdomiosarcoame (Zollinger și Mihatsch, 1978). Unele leziuni renale sînt urmarea metastazelor renale. Carcinomul primitiv hepatic cu sau fără metastaze renale este implicat în producerea unor modificări adenoide și metaplazice ale celulelor epiteliale ale capsulei Bowman și ale nefrocitelor tubului proximal.

Tumorile sistemului APUD * (carcinomul bronhic, intestinal) induc leziuni glomerulare de tipul unei glomerulopatii extramembranoase, iar tumorile glandelor paratiroidiene determină leziuni de nefrocalcinoză și calcificări ale capsulei Bowman.

Metastazele carcinomatoase apar vizibile macroscopic, ca focare multiple și noduli care pot atinge cîțiva centimetri în diametru. Determină

---

* *Amine Precursor Uptake and Decarboxylaion* (captarea și decarboxilarea precursorilor aminici).

Scanned with OKEN Scanner

la nivelul parenchimului renal, în funcţie şi de mărimea lor, focare de necroză şi hemoragice.

Tumorile neurogene din jurul rinichiului (meduloblastom, ganglioneurom), care îşi au originea în lanţul simpatic şi glanda suprarenală, pot invada parenchimul renal prin propagare directă, determinînd leziuni similare cu cele din metastazele carcinomatoase.

Patogeneza leziunilor renale din bolile neoplazice este complexă. Pot fi implicate mai multe mecanisme patogenetice, însă de multe ori intervine un mecanism imun. S-au evidenţiat depozite imune la nivelul rinichiului (în membrana bazală glomerulară şi/sau în mezangiu), depozite în care s-a demonstrat prezenţa unor anticorpi împotriva unor antigene tumorale sau chiar prezenţa unor antigene tumorale. Mecanismul prin complexe imune antigen-anticorp antitumoral pare să intervină în majoritatea leziunilor glomerulare constatate în diverse carcinoame (Lewis şi colab., 1971; Couser şi colab., 1974; Ozawa şi colab., 1975; Glassock, 1979). Dealtfel s-a evidenţiat frecvent prezenţa complexelor imune circulante solubile, demonstrabile precoce în cursul evoluţiei unei boli neoplazice. Apariţia glomerulopatiei prin complexe imune la bolnavi cu neoplazie ar putea fi şi expresia unei autoimunităţi faţă de antigene normale, cum ar fi de exemplu factorul antinuclear sau un antigen specific tisular, antigenul epitelial tubular renal (Eagen şi Lewis, 1977). O altă alternativă ar fi implicarea unui antigen viral, legat de tumoră sau de o infecţie virală intercurentă (Sutherland şi Mardinay, 1973).

Unele carcinoame (ca şi hemopatiile maligne) se pot asocia cu coagularea intravasculară diseminată care poate reprezenta un mecanism patogenetic important în producerea leziunilor glomerulare, datorită eliberării unor substanţe tromboplastice (Brain şi colab., 1970).

MANIFESTĂRILE RENALE

• *Invadarea tumorală renală directă*

Se produce cel mai frecvent în cancerul pulmonar. Metastazele renale, în majoritate bilaterale, au fost constatate autopsic în aproximativ 20% din cazurile de cancer pulmonar (Olsen şi colab., 1971). Alte carcinoame care pot da metastaze în rinichi sînt cele ale glandelor suprarenale, colonului, prostatei, glandei mamare şi pancreasului.

Prin invadare directă mai pot apărea determinări în reticulosarcom, ceea ce este important de diagnosticat la timp, deoarece radioterapia poate ameliora evident funcţia renală (Armstrong şi Myers, 1966).

Diverse tumori solide (de glandă mamară, colon, prostată, uter, pulmon) se pot extinde retroperitoneal, cu prinderea ureterelor şi nefropatie obstructivă.

Şi în aceste tumori, ca şi în hemopatiile maligne, poate fi interesată şi artera renală (hipertensiune renovasculară) sau vena renală (sindrom nefrotic).

• *Afectarea renală secundară în bolile neoplazice extrarenale:*

* *Nefropatia glomerulară.* Survine în tumorile canceroase extrarenale, este cel mai deseori membranoasă (90% din cazuri), dar poate apărea şi alte tipuri nefropatologice (leziuni minime, leziuni proliferative difuze

ş.a.). Modificările glomerulare pot constitui prima manifestare a unui proces neoplazic.

În aproximativ 10% din leziunile glomerulare asociate cu diverse neoplasme, nu apar manifestări clinice, diagnosticul fiind doar anatomopatologic. În rest, simptomul revelator este, în mod obişnuit, *proteinuria* care se poate instala insidios şi se asociază ulterior cu edeme sau cu tabloul clinicobiologic complet de sindrom nefrotic. Asocierea unui sindrom nefrotic cu o boală neoplazică este relativ frecventă. Într-un grup de 101 pacienţi cu sindrom nefrotic, urmăriţi timp de peste 10 ani, incidenţa cancerului a fost de 10,9% (Lee şi colab., 1966; Loughridge şi Lewis, 1971).

Aceasta impune ca, în toate cazurile de sindrom nefrotic aparent primitiv, care survine la bolnavi după vîrsta de 40 de ani şi mai tîrziu, să se cerceteze cu atenţie eventualitatea existenţei unui proces malign, îndeosebi dacă nefropatia glomerulară este membranoasă, deoarece nefropatia poate fi manifestarea revelatoare a cancerului (Georgescu, Mănescu şi Romoşan, 1983).

Prognosticul sindromului nefrotic datorat unei boli neoplazice pare să fie grav, supravieţuirea fiind în medie de 3 luni de la prima manifestare a tumorii (Eagen şi Lewis, 1977).

În cazul unor afecţiuni neoplazice asociate cu coagulare intravasculară diseminată, se poate produce o necroză corticală renală cu insuficienţă renală acută (Straub şi colab., 1966).

Tratamentul nefropatiei glomerulare cu sindrom nefrotic, asociate unei neoplazii extrarenale, este, pe de o parte, simptomatic (restricţie salină şi diuretice), iar pe de altă parte, acela al neoplasmului (chirurgical, chimio- şi/sau radioterapic).

* *Nefropatia tubulointerstiţială*. În cursul diverselor neoplasme extrarenale (carcinoame) pot apărea, ca şi în limfoamele maligne, însă mai rareori, diverse leziuni tubulointerstiţiale.

Anomaliile se datoresc fie afectării tubului proximal renal, cu acidoză tubulară renală, fie, în mod secundar, unor anomalii metabolice (hipercalcemie, hiperuricemie ş.a.).

În multe cazuri, defectul tubular se asociază şi cu alte anomalii ale tubului proximal (aminoacidurie, fosfaturie, uricozurie, kaliurie şi glicozurie), constituind un sindrom Fanconi. Dealtfel, aminoaciduria a fost constatată la 16% din bolnavii care prezintă afecţiuni neoplazice (Rudman şi colab., 1969). Alteori survine o disfuncţie tubulară distală care se traduce prin deficit al acidifierii şi al mecanismelor de diluţie şi concentraţie.

Trebuie menţionat de asemenea că infecţia tractului urinar şi pielonefrita apar drept complicaţii frecvente la pacienţii cu boli neoplazice care prezintă o susceptibilitate crescută faţă de infecţii din cauza răspunsului imunologic deficitar, fapt dovedit atît pentru imunitatea celulară cît şi pentru cea umorală (Harris şi Copeland, 1974). În plus, tractul urinar este deosebit de expus infecţiei bacteriene deoarece, în multe cazuri, survine o obstrucţie urinară (prin invazie tumorală a ureterelor, vezicii şi uretrei sau prin calculi renali produşi de hipercalciurie şi hiperuricemie). Infecţia mai poate fi uneori favorizată de o vezică neurogenă, iar alteori de cateterisme uretrale (Pirani şi colab., 1983).

Tratamentul afectării tubulare nu se impune decît în cazul unei acidoze tubulare renale severe, la care se recomandă administrarea de bicarbonat pe cale orală.

* *Amiloidoza renală secundară* din diverse neoplasme extrarenale (cancer rectal, uterin, pulmonar, esofagian) are o incidență mult mai redusă decît în hemopatiile maligne, fiind apreciată între 0,25 și 0,60% (Kimball, 1961; Azzopardi și Lehner, 1966). Dimpotrivă, hipernefromul se poate asocia în 50% din cazuri cu amiloidoza renală (Kyle și Bayer, 1975).

Amiloidoza renală care complică o boală malignă se poate manifesta clinic prin proteinurie sau sindrom nefrotic cu rinichi măriți de volum. Hematuria apare rareori, în timp ce leucocituria microscopică este o constatare frecventă.

Sindromul nefrotic poate avea drept particularități lipsa hipercolesterolemiei și asocierea frecventă cu hipertensiunea arterială, putînd duce la insuficiență renală și uremie.

Depunerea de amiloid este inițial glomerulară (în mezangiu și în membrana bazală glomerulară), dar poate, în cazuri avansate, să intereseze interstițiul medular și canalele colectoare, traducîndu-se prin defecte de concentrație, defecte de acidifiere și sindrom Fanconi (Luke și colab., 1969).

Tratamentul amiloidozei renale secundare bolilor neoplazice nu este specific. Uneori se poate obține o regresiune a infiltrației intrarenale amiloide în cazul opririi evoluției neoplasmului primar (Cohen și colab., 1975). Administrarea de imunosupresoare poate însă agrava evoluția amiloidozei renale.

* *Afectarea renală iatrogenă.* Diverse complicații renale survin relativ frecvent în bolile neoplazice ca urmare a aplicării unor metode terapeutice: utilizarea frecventă de antibiotice nefrotoxice și droguri chimioterapeutice anticanceroase, care pot fi la rîndul lor nefrotoxice (metotrexatul, streptozotocina, puromicina și mitramicina). Ciclofosfamida și vincristina pot duce la instalarea unui sindrom de ADH inadecvat.

Iradierea pelvisului și abdomenului se poate uneori complica cu o nefrită interstițială de iradiere. Aceasta devine manifestă clinic după un interval de 6—12 luni, traducîndu-se prin proteinurie, hipertensiune și insuficiență renală și avînd o mortalitate de 30% din cazuri (Friedman și Adler, 1979).

Bibliografie

ARMSTRONG D., MYERS W. P. L., *Renal failure incident to reticulum cell sarcoma to the kidneys: response to radiotherapy*, Ann. Intern. Med., 1966, *65*, 109.

AZZOPARDI J. G., LEHNER T., *Systemic amyloidosis and malignant disease*, J. Clin. Path., 1966, *19*, 539.

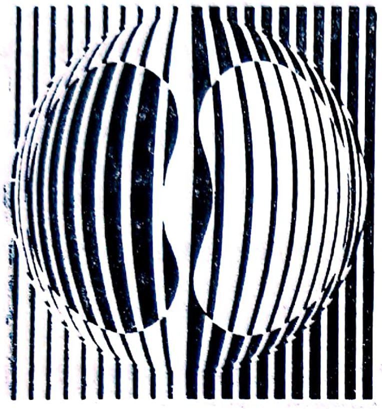
BRAIN M. C., AZZOPARDI J. G., BAKER L. R. I., PINEO G. F., ROBERTS P. D., DACIE, J. V., *Microangiopathic hemolytic anemia and mucin-forming adenocarcinoma*, Brit. J. Haemat., 1970, *18*, 183.

COTRAN R. S., *Tubulo-interstitial diseases*, in: *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds.), 2nd ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 1633.

COUSER W. G., WAGONFELD J. B., SPARGO B. H., LEWIS E. J., *Glomerular deposition of tumor antigen in membranous nephropathy associated with colonic carcinoma*, Amer. J. Med., 1974, *57*, 962.
EAGEN J. W., LEWIS E. J., *Glomerulopathies of neoplasis*, Kidney Int., 1977, *11*, 297.
FRIEDMAN E. A., ADLER A. J., *Renal disease due to extrarenal malignancy*, in : *Nephrology*, (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., eds.), J. Wiley and Sons, New York, 1979, 813.
GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOŞAN I., *Nefropatiile glomerulare*, Ed. Facla, Timişoara, 1983, p. 262.
GLASSOCK R. J., *Clinical features of immunological glomerular disease*, in : *Immunologic Mechanisms of Renal Disease* (Wilson C. B., Brenner B. M., Stein J. H., eds.), Churchill-Livingstone, New York, 1979, p. 255.
HARRIS J., COPELAND D., *Impaired immunoresponsiveness in tumor patients*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1974, *230*, 56.
KIMBALL K. G., *Amyloidosis in association with neoplastic disease*, Ann. Intern. Med., 1961, *55*, 958.
KYLE R. A., BAYER E. D., *Amyloidosis : review of 236 cases*, Medicine (Baltimore), 1975, *54*, 271.
LEE J. C., YAMAUCHI H., HOPPER J. jr., *The association of cancer and the nephrotic syndrome*, Ann. Intern. Med., 1966, *64*, 41.
LEWIS M. G., LOUGHRIDGE L., PHILLIPS T. M., *Immunological studies in nephrotic syndrome associated with extrarenal malignant disease*, Lancet, 1971, *2*, 134.
LOUGHRIDGE L. W., LEWIS M. G., *Nephrotic syndrome in malignant disease of non-renal origin*, Lancet, 1971, *1*, 256.
LUKE R. G., ALLISON M. E., DAVIDSON J. F., DUGRID W. P., *Hyperkalemia and renal tubular acidosis due to renal amyloidosis*, Ann. Intern. Med., 1969, *70*, 1211.
OLSEN C. A., MOZEN J. D., LA FERTE R. O., *Pulmonary cancer metastatic to the kidney. A common renal neoplasm*, J. Urol. (Baltimore), 1971, *105*, 492.
OZAWA T., PLUSS R., LACKER J., BOEDECKER E., GUGGENHEIM S., HAMMOND W., MC INTOSH E., *Endogenous immune complex nephropathy associated with malignancy*, Quart. J. Med., 1975, *44*, 563.
PIRANI C. L., SILVA F. G., APPEL G. B., *Tubulo-interstitial disease in multiple myeloma and other nonrenal neoplasias*, in : *Tubulo-interstitial nephropathies* (Cotran R. S., ed.), Churchill-Livingstone, New York, 1983, p. 287.
RAPPAPORT H., THOMAS L. B., *Mycosis fungoides : The pathology of mycosis fungoides involvement*, Cancer, 1974, *34*, 118.
RUDMAN D., DELRIO A., AKGUN S., FRUNIN E., *Proteins and peptides in the urine of patients with advanced neoplastic disease*, Amer. J. Med., 1969, *46*, 174.
STRAUB P. W., VON FELTON A., FRICK P. G., *Reccurent intravascular coagulation with renal cortical necrosis and recovery*, Ann. Intern. Med., 1966, *64*, 643.
SUTHERLAND J. C., MARDINAY R. M., *Immune complex disease in the kidney of lymphoma-leukemia patients : The presence of oncornavirus-related antigen*, J. Nat. Cancer Int., 1973, *50*, 633.
ZOLLINGER H., MIHATSCH M., *Renal Pathology in Biopsy*, Springer Verlag, Berlin, 1978.

Capitolul 7

RINICHIUL



și nefrotoxicitatea

În acest capitol vor fi prezentate principalele efecte toxice asupra rinichiului, întîlnite în practică drept urmare a acțiunii unor substanțe chimice sau medicamentoase.

Cunoașterea afecțiunilor renale de natură toxică prezintă un interes practic major, datorită atît posibilităților de prevenire a acestor nefropatii în numeroase cazuri, cît și pentru faptul că modificările morfofuncționale pot fi reversibile prin înlăturarea agentului nefrotoxic.

Rinichiul este unul dintre cele mai vulnerabile organe față de acțiunea toxică a medicamentelor și a substanțelor chimice. Această susceptibilitate se explică în primul rînd prin particularitățile sale morfofuncționale. Rinichiul are o irigație sanguină extrem de bogată: față de greutatea celor doi rinichi care reprezintă doar 0,4% din greutatea corporală, el primește aproximativ 25% din debitul cardiac de repaus.

Aceasta face ca rinichii să fie expuși acțiunii unor cantități crescute de substanțe chimice sau medicamentoase, chiar în cazul cînd acestea nu ating nivelurile toxice în organism sau concentrația lor atinge pragul toxic pentru scurtă vreme. Vulnerabilitatea deosebită a rinichiului față de agenții nefrotoxici este determinată, în afară de fluxul sanguin crescut, de activitatea metabolică renală deosebit de intensă, de numeroasele sisteme enzimatice ale celulelor renale, ca și de prezența unor mecanisme de desfacere a legăturilor proteice ale substanțelor chimice sau medicamentoase (Anderson și colab., 1976).

La nivelul glomerulului, există o mare suprafață endotelială care este direct expusă substanțelor toxice. Sistemul tubular este de asemenea foarte susceptibil, datorită concentrării puternice a agenților nefrotoxici la nivelul interstițiului, medularei și papilelor renale, ca urmare a hipertonicității create de mecanismele de contracurent multiplicator. În consecință, celulele tubulare renale devin expuse la concentrații de substanțe toxice sau medicamentoase care depășesc cu mult pe acelea întîlnite în orice alt organ. De-a lungul tubilor renali, intervin în plus anumite particularități segmentare. Astfel, la nivelul tubului contort proximal, numeroase droguri care au o afinitate puternică pentru proteine pot participa la mecanismele de transport transcelular și, ca urmare, se pot produce concentrații crescute de substanțe toxice sau metaboliți toxici în spațiul interstițial și/sau în lumenul tubular. În segmentele distale ale nefronului, în care au loc procesele de concentrare și acidifiere urinară, o serie de substanțe nefrotoxice pot precipita în lumenul tubular ducînd la obstrucție intrarenală.

Consecințele renale ale agresiunilor toxice se explică și prin rolul principal pe care îl joacă rinichiul în eliminarea a numeroase medicamente și metaboliți ai acestora precum și a unor variate substanțe toxice.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul în care agresiunea toxică survine pe o nefropatie preexistentă, asociată cu deteriorarea funcţiei excretoare renale, există riscul important de acumulare a agenţilor toxici, avînd consecinţe toxice atît generale, cît şi asupra nefronilor funcţionali restanţi care vor fi mult mai expuşi la acţiunea compuşilor nefrotoxici. Aceasta impune precizarea diagnosticului oricărei afecţiuni renale şi a gradului de insuficienţă renală eventuală la toţi cei care sînt expuşi unor agresiuni toxice (de mediu sau profesionale) sau administrării terapeutice a unor medicamente cu potenţial nefrotoxic. Trebuie menţionată şi necesitatea de a ţine seama de vîrsta bolnavului, deoarece la vîrsta înaintată, funcţia renală poate fi deficitară chiar în lipsa unei nefropatii preexistente.

Incidenţă. Se apreciază că nefropatiile toxice sînt frecvent întîlnite în practică, dar incidenţa lor exactă este greu de apreciat.

După datele referitoare la consultaţiile nefrologice din 11 centre universitare de specialitate din S.U.A., etiologia nefrotoxică a fost implicată în 9,6% din cazuri (Porter şi Bennett, 1981), iar 5% din bolnavi ar prezenta o nefropatie toxică (Maher şi colab., 1972).

Incidenţa nefrotoxicităţii, ca factor etiologic, este însă foarte variabilă în diversele sindroame renale (Grandham, 1976; Porter şi Bennett, 1981; Cheigh, 1981) : 8—30%, în insuficienţa renală acută; 1,7—10%, în insuficienţa renală cronică; 10% în nefropatiile parenchimatoase (glomerulare şi interstiţiale); 10% în nefropatiile metabolice (nefrolitiaza, acidoza, stările hiperosmolare ş.a.).

Incidenţa nefropatiilor toxice are însă în prezent o netă tendinţă de creştere, pe măsura introducerii în practică a unor agenţi terapeutici mai puternici, cum sînt agenţii chimioterapeutici anticanceroşi şi unele antibiotice noi.

Patogeneză. Nefropatiile de natură toxică au o patogeneză complexă, fiind incriminate mai multe mecanisme de producere care intervin în mod izolat sau asociat. Acestea sînt : acţiunea toxică directă; leziuni determinate imunologic; mecanisme obstructive intrarenale; alterarea specifică a anumitor funcţii renale; acţiuni de tip hormonal; retenţia sau depleţia unor constituenţi normali ai organismului.

• *Acţiunea toxică directă* se poate exercita fie la nivel glomerular, fie asupra celulelor epiteliale ale tubilor renali. Unii agenţi toxici pot astfel altera permeabilitatea peretelui capilar glomerular prin lezarea membranei bazale capilare şi/sau a celulelor epiteliale şi endoteliale.

La nivelul celulelor renale acţiunea toxică se poate produce fie prin alterarea respiraţiei celulare la nivel mitocondrial, fie prin tulburarea activităţii enzimatice celulare. Acest efect toxic direct poate fi dependent de structura chimică a toxicului, doza şi concentraţia acestuia, de metaboliţii derivaţi, calea şi ritmul de administrare, precum şi durata de expunere. Prin mecanism toxic direct apar leziuni tubulare de exemplu prin adminisstrarea de Gentamicină şi Amfotericină B.

• *Leziuni determinate imunologic.* O parte importantă din agenţii nefrotoxici, şi anume compuşii organici sau anorganici ai unor metale (Hg, Au, Ag), precum şi penicilamina, interacţionează cu ţesuturile şi cu pro-

teinele circulante prin intermediul grupărilor -SH. Se pot produce astfel complexe imune ca urmare a alterării anumitor proteine şi dezvoltării de anticorpi. Pot apărea nefropatii glomerulare medicamentoase produse pe cale imunologică şi în care diversele leziuni glomerulare (membranoase, proliferative, segmentare şi focale sau leziuni minime) au la bază depunerea de complexe imune de-a lungul membranei bazale a capilarelor glomerulare şi în mezangiu. Complexele imune glomerulare se pot forma *in situ* sau pot fi de origine circulatorie. Natura sistemului antigen-anticorp implicat este în mare parte necunoscută (Silverberg şi colab., 1970; Batsford şi Kluthe, 1977; Glassock, 1979).

S-au identificat o serie de droguri care pot produce leziuni imunologice tubulointerstiţiale prin acţiunea anticorpilor antimembrană bazală tubulară (de exemplu Meticilina, Cloxacilina, Difenilhidantoina).

• *Mecanismele obstructive intrarenale.* O serie de droguri sau toxice, precum şi metaboliţi ai acestora, care au o solubilitate scăzută în mediu acid, pot precipita la nivelul segmentelor distale ale nefronului unde în mod normal au loc procesele de concentrare şi acidifiere urinare.

Precipitarea tubulară poate duce la obstrucţie intrarenală şi insuficienţă renală acută. Un astfel de mecanism patogenetic intervine de exemplu în insuficienţa renală acută prin cristalizarea şi precipitarea sulfamidelor.

• *Alterarea specifică a anumitor funcţii renale* poate interveni în cazul unor droguri care alterează capacitatea de concentraţie sau diluţie, fie prin tulburarea excreţiei apei şi sodiului (nicotina, narcoticele), fie prin tulburarea mecanismelor de acidifiere (de exemplu, acidoza tubulară renală prin acetazolamidă).

• *Acţiuni de tip hormonal.* O serie de droguri pot avea proprietăţi antidiuretice fie prin creşterea efectului ADH-ului la nivelul tubilor renali, fie prin creşterea directă a eliberării neurohormonale de ADH la nivelul neurohipofizei (de exemplu, prin unii agenţi hipoglicemianţi şi droguri citotoxice). Alte droguri pot determina, dimpotrivă, poliurie prin modificarea sintezei şi eliberării de ADH (de exemplu, alcoolul şi fenitoina) sau prin influenţarea mecanismelor de concentrare renală (litiul).

• *Retenţia sau depleţia unor constituenţi normali ai organismului,* produsă de anumiţi agenţi toxici sau medicamentoşi pot, în mod secundar, să afecteze funcţia renală. Un exemplu este hipokaliemia, produsă de administrarea prelungită de diuretice, sau stările de hipercalcemie produse de unele medicamente (citostatice).

Clasificarea nefropatiilor toxice poate fi efectuată după mai multe criterii, cum ar fi: natura drogului sau agentului toxic, leziunile histopatologice renale sau sindromul clinicobiologic care apare drept consecinţă a expunerii toxice.

În practica nefrologică, criteriul clinicobiologic este cel mai util, deoarece abordarea diagnosticului nefropatiei toxice porneşte de la principalele semne clinice şi/sau biologice cu care se prezintă bolnavul.

Pornind de la criteriul clinicobiologic, pot fi ulterior adăugate datele morfopatologice, patogenetice şi etiologice, ajungîndu-se la stabilirea unui

Tabelul 7.1

Clasificarea nefropatiilor toxice (NT)
(după Porter şi Bennet, 1981 ; Porter, 1984)

A. NT GENERATOARE DE INSUFICIENŢĂ RENALĂ ACUTĂ
- Intoxicaţia cu nefrotoxice tubulare
- Uropatii obstructive acute
- Nefropatii glomerulare acute
- Periarterită toxică
- Nefrite tubulointerstiţiale acute
- Sindromul hemolitic uremic

B. NT GENERATOARE DE INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ
- Nefrite tubulointerstiţiale cronice de natură toxică
  - — nefropatia analgezică
  - — nefropatii tubulointerstiţiale cronice prin intoxicaţii cu metale grele
- Uropatii obstructive cronice
- Nefropatii glomerulare cronice

C. NT GENERATOATE DE PROTEINURIE ŞI SINDROM NEFROTIC
- Nefropatii glomerulare acute sau cronice

D. NT GENERATOARE DE TULBURĂRI HIDROELECTROLITICE ŞI ACIDOBAZICE

diagnostic complet, pe care se poate baza aplicarea unei terapii raţionale (tabelul 7.1).

A. NEFROPATII TOXICE GENERATOARE DE INSUFICIENŢĂ RENALĂ ACUTĂ

a) Intoxicaţia cu nefrotoxice tubulare

Acţiunea unui mare număr de droguri cu acţiune nefrotoxică tubulară se traduce prin sindromul de insuficienţă renală acută (IRA). Cel mai deseori intervine o acţiune toxică tubulară directă, în special asupra celulelor tubului proximal, dar intervin frecvent nefrite tubulo interstiţiale acute de origine medicamentoasă.

Incidenţă. IRA de origine nefrotoxică este frecventă în practică, reprezentînd 7—30% din toate cazurile de IRA (Anderson şi colab., 1977 ; Porter, 1984). Este însă probabil că numeroase cazuri cu simptomatologie discretă trec neobservate în practică, astfel încît incidenţa reală a IRA de natură nefrotoxică ar putea fi mai mare.

În aceste circumstanţe. IRA survine în special cînd există o serie de **factori favorizanţi** cum sînt :

— boli preexistente (renale, hepatice, diabet zaharat, ateroscleroză, mielom multiplu ş.a.) ;

— dezechilibre hidroelectrolitice (deshidratare, hipovolemie, depleţie de sodiu) ;

— hipotensiune arterială;
— intervenţii chirurgicale importante;
— stări septicemice;
— administrare de droguri nefrotoxice multiple sau administrare concomitentă de furosemid sau indometacin;
— vîrstă înaintată.

Substanţele medicamentoase sau toxice care pot duce la instalarea IRA sînt redate în tabelul 7.2. Cele mai frecvente substanţe toxice implicate sînt antibioticele, urmate de substanţele de contrast iodate utilizate în radiologie (Anderson şi colab., 1977).

Tabloul clinicobiologic al insuficienţei renale acute toxice. Insuficienţa renală acută de natură nefrotoxică se caracterizează prin scăderea filtraţiei glomerulare, pierderea capacităţii de concentrare a urinii şi deficitul de conservare a sodiului.

Debutul este de obicei insidios şi survine la cîteva zile de la administrarea drogului.

Tabloul clinicobiologic nu se deosebeşte de acela din IRA de alte etiologii.

Gravitatea şi evoluţia sînt însă extrem de variabile. Diureza poate fi scăzută pînă la anurie, dar în cea mai mare parte din cazuri (59%), IRA evoluează cu diureză păstrată sau chiar cu poliurie (Anderson şi colab., 1977; Porter, 1984).

Durata insuficienţei renale poate fi de la cîteva zile pînă la cîteva luni, iar restabilirea funcţiei renale este mai completă decît în IRA de alte etiologii, deşi există şi cazuri cu evoluţie spre insuficienţă renală progresivă şi terminală.

Prognosticul este în general favorabil, dar depinde în mare măsură de toxicul în cauză.

În privinţa terapiei este indicată în toate cazurile monitorizarea atentă a bolnavilor din punct de vedere renal, precum şi suprimarea agentului toxic, în cazul apariţiei unor semne urinare sau funcţionale renale de nefrotoxicitate. De asemenea trebuie evitată depleţia hidrosalină şi, în general, administrarea masivă de diuretice, deoarece măresc acumularea intracelulară renală şi riscul de toxicitate.

În raport cu natura agentului toxic sau medicamentos, IRA nefrotoxică prezintă unele particularităţi.

Antibioticele. Dintre acestea, *aminoglicozidele* sînt nefrotoxice în totalitate, dar într-un procent variabil: Gentamicina: 16—18% (Walker şi Gentry, 1976); Tobramicina: 5—20%, dar pare mai puţin nefrotoxică decît Gentamicina (Smith şi colab., 1980); Amikacina: 9% (Lane şi colab., 1977) şi Kanamicina.

Aminoglicozidele determină leziuni tubulare degenerative granulo-vacuolare şi necroze, cantonate mai ales la nivelul tubilor proximali şi distali. Membrana bazală tubulară rămîne intactă. În lumenul tubular apare material necrotic şi celule epiteliale degenerate şi descuamate. Se văd frecvente imagini de regenerare epitelială şi depuneri de hemosiderină. Glomerulii şi interstiţiul nu prezintă modificări semnificative.

Tabelul 7.2

Substanţe medicamentoase şi toxice care pot cauza insuficienţă renală acută

(după Bismuth, 1979 ; Porter şi Bennett, 1981 ; Cheigh, 1981 ; Cotran, 1982 ; Borrero şi colab., 1983)

ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE*

- Aminoglicozide
  - Amikacina
  - Gentamicina
  - Kanamicina
  - Neomicina
  - Streptomicina
  - Tobramicina
- Amfotericina B
- Bacitracina
- Cefalosporine
  - Cefaloridina
  - Cefalexina
  - Cefalotina
- Colistina
- Paraaminosalicilatul de sodiu (PAS)*
- Penicilina
- Polimixina B
- Rifampicina
- Sulfamidele*
- Tetraciclinele
- Vancomicina
- Viomicina

ANALGEZICE, ANTIPIRETICE ŞI ANTIINFLAMATOARE

- Acidul acetilsalicilic
- Amidopirina
- Fenazopiridina
- Derivaţii pirazolonici
- Paracetamolul (acetaminofen)
- Indometacina

ANESTEZICE

- Metoxifluranul

DIURETICE

- Furosemidul
- Spironolactona
- Tiazidele (hidroclorotiazida, butizida etc.)

SUBSTANŢELE DE CONTRAST IODATE

- Diatrozoate
- Iothalamate

DROGURI ANTINEOPLAZICE

- Mitramicina
- Metotrexatul

INHIBITORI SIMPATICI CU ACŢIUNE HIPOTENSOARE, VITAMINE, CHELATORI, BLOCANŢI DE H_2-RECEPTORI

- Cimetidina (Tagamet)
- Metildopa
- Niridazole
- Vitamina K
- 1,25-Dihidroxicolecalciferolul
- Acidul etilendiamintetraacetic (EDTA)

DROGURI METHEMOGLOBINIZANTE

- Clorura de potasiu
- Permanganatul de potasiu
- Fenacetina
- Fenilhidrazina
- Pirogalolul
- Sulfamidele
- Albastrul de metilen

Scanned with OKEN Scanner

(tabelul 7.2 continuare)

METALE

Mercur	Argint	Aur	Crom
Bismut	Cupru	Litiu	Platină
Arsenic	Fier	Stibiu	Uraniu

TOXICE INDUSTRIALE

Solvenţi organici:
- Metanol
- Hidrocarburi halogenate:
  Tetraclorură de carbon
  Tricloretilen
  Tetracloretilen

Etilenglicol
Erbicide (Paraquat)
Agenţi antifungici
Emulsii de uleiuri
Substanţe methemoglobinizante industriale:

Nitriţi	Derivaţi de anilină
Cloruri	Derivaţi de naftalen
Fericianura de potasiu	Polifenoli

TOXICE DIVERSE

Ciuperci (*Amanita phalloides, verna* şi *brunnescens; Lepiola helveola; Cortinarius orellanus*)
Veninuri de insecte şi şerpi
Heroina

Clinic, survine o IRA, de obicei neoligurică, la 5—7 zile de la începerea tratamentului cu antibiotice, funcţia renală revenind la valorile normale după întreruperea drogului.

Utilizarea concomitentă a clindamicinei sau a cefalosporinelor poate creşte riscul de nefrotoxicitate al aminoglicozidelor. Deficitul de sodiu măreşte de asemenea nefrotoxicitatea, ca şi acidoza metabolică sau administrarea de Furosemid.

În cazul administrării de aminoglicozide, nefrotoxicitatea pare să fie rezultatul acumulării în timp a unor cantităţi care devin nefrotoxice la nivelul tubului contort proximal. Deoarece determinarea concentraţiei serice a aminoglicozidelor pentru monitorizarea terapiei nu este o metodă disponibilă în practica curentă, se recomandă urmărirea atentă a pacienţilor prin cercetarea volumului urinar, proteinuriei şi sedimentului urinar, precum şi determinarea repetată a creatininei serice, care este un criteriu valoros de a depista precoce instalarea eventuală a IRA. Nefrotoxicitatea poate fi prevenită sau diminuată dacă se evită o depleţie hidrosalină precum şi administrarea unor doze excesive de aminoglicozide.

• *Cefalosporinele.* În doze mari (peste 6 g/24 ore), Cefaloridina produce frecvent IRA oligurică, în special la bolnavi cu deficit funcţional renal preexistent (Pasternak şi Stephens, 1975) în timp ce alte cefalosporine duc rareori la IRA (Porter, 1984).

• *Rifampicina.* În ultimii ani au fost semnalate cazuri de insuficienţă renală acută după utilizarea Rifampicinei în tratamentul tuberculozei. Aceste cazuri au apărut rareori în cursul tratamentului continuu cu Ri-

fampicină, majoritatea fiind observate în cursul tratamentului intermitent, cu doze mari (de 2 sau de 3 ori pe săptămînă) sau la reluarea administrării drogului după o perioadă de întrerupere de mai multe luni. Debutul accidentelor renale este însoțit de manifestări generale importante (febră, frisoane, artralgii, dureri lombare, grețuri și vărsături). În această fază acută, tensiunea arterială este de obicei crescută. Mai rareori apar trombocitopenie, hemoliză, raș cutanat, eozinofilie și semne de atingere hepatică. Bolnavii prezintă deseori hematurie macro- sau microscopică, uneori cu eozinofilurie și glicozurie renală prin disfuncție tubulară.

Insuficiența renală se manifestă la majoritatea bolnavilor prin debut brusc cu oligurie sau anurie, care persistă de la cîteva zile pînă la cîteva săptămîni. Evoluția este în general favorabilă, dar se pot observa și leziuni renale permanente cu semne de fibroză progresivă. Datele histopatologice prin biopsie renală au arătat infiltrație interstițială mononucleară cu sau fără eozinofilie, iar alteori predominanța alterațiilor tubulare proximale mergînd pînă la aspecte de necroză tubulară acută.

Patogeneza nu este clară, dar mai multe date pledează pentru natura imună a accidentelor apărute după Rifampicină : mai ales evidențierea unor titruri crescute de anticorpi anti-Rifampicină precum și alte semne de hipersensibilizare medicamentoasă (testul de transformare limfoblastică). Sensibilizarea și producerea progresivă de anticorpi anti-Rifampicină este favorizată de tratamentul prelungit aplicat intermitent (Mănescu și colab., 1975 ; Appel și Kunis, 1983).

Evoluția bolii este agravată de prezența unor leziuni preexistente de tuberculoză renală și nu este influențată de corticosteroizi.

• *Tetraciclinele* pot agrava azotemia și acidoza la bolnavi cu nefropatii preexistente prin efect antianabolic, mai curînd decît prin reacție toxică. Se produce o azotemie prerenală cu creșterea ureei sanguine însă fără creșterea concomitentă a creatininemiei. În practică, este preferabil să se evite tetraciclinele la bolnavii cu afecțiuni renale. Efectele antianabolice sînt minime în cazul utilizării Doxiciclinei (Vibramicinei), care poate fi recomandată și la bolnavii cu insuficiență renală (Lee și colab., 1972; Porter, 1984).

• *Amfotericina B* dezvoltă constant o nefrotoxicitate. Efectele toxice sînt legate de doză și apar întotdeauna cînd doza totală depășește 5 g (Bennet, 1974).

În cazul utilizării, timp îndelungat, a unor doze mari, poate surveni o insuficiență renală ireversibilă. Acest risc poate fi depistat și prevenit dacă se determină repetat (tot a 2-a zi) sedimentul urinar, parametrii echilibrului acidobazic, creatininemia și potasiul seric. În cazul apariției fenomenelor de nefrotoxicitate se va întrerupe tratamentul, iar în cazul cînd Amfotericina este strict necesară, se va administra doar la interval de 48 ore.

• *Polimixinele și Colistina* sînt legate de o nefrotoxicitate severă (semnele de insuficiență renală apar în 25% din cazuri) putînd produce necroză tubulară acută cu evoluție fatală, iar alteori IRA reversibilă. În cazul în care utilizarea acestor antibiotice este absolut necesară, posologia va fi adaptată în raport cu deficitul funcției renale și administrarea va fi întreruptă la apariția semnelor toxice (Porter, 1984).

Dintre **analgetice** şi **antipiretice**, *paracetamolul* produce intoxicaţii grave, de obicei prin doze mari (peste 5 g), ingerate în scop de suicid. În cîteva ore de la ingestie apar anorexie, greţuri, vărsături şi transpiraţii profuze, iar după 24—48 de ore o insuficienţă hepatorenală acută, caracterizată printr-o creştere relativ mai mică a ureei decît a creatininei serice, din cauza alterării funcţionale hepatice. Tratamentul constă în spălături gastrice, cu cărbune activat, administrare de precursori ai glutationului (cisteina şi cistamina) pentru inactivarea metaboliţilor toxici, în 4 doze de 2,5 mg la interval de 4 ore. S-a mai recomandat metionina şi N-acetil-cisteina. IRA va fi tratată simptomatic, inclusiv prin aplicarea dializei.

Anestezice. *Metoxifluranul* (Penthrane) poate da IRA prin necroză tubulară acută, iar alteori diabet insipid nefrogenic prin atingere tubulară.

Substanţele de contrast iodate utilizate în prezent (Diatrozoate şi Iothalamate) au rareori efecte nefrotoxice, chiar cînd sînt administrate în doze mari (angiografie, angiocardiografie, nefrotomografie, urografie în perfuzie). Chiar la pacienţi cu funcţie renală normală (0,6% din cazuri) poate apărea însă o creştere a ureei şi creatininemiei, iar la angiografie în 2,9% din cazuri. În cazul unei insuficienţe renale preexistente, incidenţa nefrotoxicităţii după substanţe de contrast este mult mai mare, fiind în raport cu severitatea deficitului funcţional renal prealabil : la cei cu creatininemie între 1,5 şi 4,5 mg%, incidenţa este de 3%, iar la cei cu creatininemia peste 4,5 este de 31% (Abraman şi colab., 1984). Totuşi este posibilă apariţia unor cazuri de IRA cînd se asociază factori de risc sau favorizaţi cum sînt : vîrsta înaintată, diabetul insulinodependent (Berkseth şi Kjellstrand, 1984), nefropatii preexistente cu insuficienţă renală, mielomul multiplu, deshidratare (Ansari şi Baldwin, 1976). Într-un procent relativ redus, IRA se caracterizează prin oligurie, care se instalează la aproximativ 24 de ore după administrarea substanţei de contrast, se asociază cu creşterea creatininemiei, dar, în majoritatea cazurilor, IRA regresează în 3—5 zile. Oliguria se caracterizează printr-o densitate specifică crescută a urinii, în timp ce concentraţia urinară a sodiului este scăzută, putînd sugera o azotemie prerenală. În 10% din cazuri, în timpul evoluţiei, diureza este păstrată. Pot exista însă şi cazuri cu insuficienţă renală ireversibilă, mai ales la diabetici cu deficit funcţional renal preexistent (Gaiger, 1972; Alexander şi colab., 1978; Fang şi colab., 1980; Pengloan şi colab., 1980; Abraman şi colab., 1984).

Metalele grele pot produce diverse anomalii renale. Au fost incriminate în declanşarea unei IRA diverse metale grele : arsenic, bismut, cadmiu, crom, cupru, aur, fier, plumb, mercur, argint, platină, uraniu.

• *Mercurul şi sărurile mercurice* sînt deosebit de nefrotoxice. Sărurile anorganice, de exemplu clorura de mercur (sublimatul coroziv), sînt mai toxice decît cele organice (fig. 7.1 şi 7.2).

Morfopatologic, rinichiul apare mărit de volum, de consistenţă scăzută, cu hiperemie marcată. Principalele leziuni constau în degenerări, regenerări şi calcificări ale nefrocitelor mai ales din porţiunea terminală a tubului contort proximal. Modificările degenerative se caracterizează prin distrofie granulovacuolară şi necroze cu descuamări în lumenul tubi-

lor. La microscopul electronic, s-au pus în evidenţă, la nivelul marginii „în perie" a epiteliului tubular şi intranuclear, granule dense de 20—200 Å (considerate ca particule de mercur). Activitatea enzimatică a segmentelor tubulare afectate este scăzută sau dispărută (fosfataza alcalină, succinil-dehidrogeneza, citocromoxidaza). În cazurile severe de intoxicaţie se produc şi rupturi multifocale ale pereţilor tubulari (tubulorexis) ca urmare a ischemiei. Degenerarea epitelială are loc de-a lungul zonelor de degenerare ale nefrocitelor. Celulele de regenerare au un aspect endoteliform, cu citoplasma bazofilă şi cu nucleii hipercromi. În tubii distali se găsesc cilindri proteici, resturi celulare şi celule inflamatorii. Tubii proximali sînt uşor dilataţi. Modificările de regenerare sînt intricate cu cele degenerativ-necrotice şi cu depuneri de calciu. Calcificările la nivelul epiteliului tubular constituie un aspect caracteristic în intoxicaţia cu mercur. Ţesutul interstiţial este adesea edemaţiat cu infiltrate limfoplasmocitare, mai ales peritubulare. Glomerulii sînt ischemiaţi, cu o uşoară hipercelularitate endotelială.

Manifestările de IRA sînt precedate de efectele corozive ale clorurii mercurice asupra tractului gastrointestinal. În caz de ingestie a unor compuşi mercuriali, se vor provoca vărsături şi se va face spălătură gastrică cu cărbune medicinal sau albuş de ou. Odată ce ionul mercuric a fost absorbit, poate să fie utilă, într-o oarecare măsură, administrarea unui agent chelator, 2,3-dimercaptopropanol (BAL), în 6 doze de 2—3 mg/kg la 4 ore, iar în cazul supunerii la hemodializă cîte o doză întreagă înaintea fiecărei şedinţe.

• *Arsenicul* (ingestie de deratizante, erbicide şi insecticide) poate da accidente, ducînd constant la IRA, care este precedată de o gastroenterită severă şi stare de şoc gravă asociată cu hemoliză masivă şi mioglobinurie. Leziunile renale sînt de tipul necrozei tubulare cu o distribuţie similară cu cea din intoxicaţia cu mercur. Terapeutic se recomandă spălătură gastrică, administrare de BAL, hemodializă precoce şi eventual transfuzii de schimb.

• *Aurul*. În cazuri mai rare, tratamentul cu săruri de aur al poliartritei reumatoide poate produce IRA anurică, asociată cu diaree intensă şi colaps circulator asociate cu leziuni degenerative şi incluzii în celulele epiteliului tubular.

• *Platina* este rar utilizată, de exemplu în terapia anticanceroasă, sub formă de DDP (cis-diamindicloroplatinum), dar are o nefrotoxicitate severă, producînd IRA reversibilă sau chiar insuficienţă renală ireversibilă. Prevenirea nefrotoxicităţii se bazează pe hidratare corectă, per os sau i.v., cu ser fiziologic, manitol şi/sau furosemid, înainte de administrarea DDP-ului.

• *Bismutul*, în doze orale mari sau în injecţii parenterale, poate produce IRA. Atingerea renală se manifestă îndeosebi prin alterarea funcţiilor tubulare. Histologic apar leziuni degenerativ-necrotice, predominînd la nivelul tubilor proximali, şi reacţii tubulointerstiţiale similare celor provocate de mercur (fig. 7.3). S-a descris prezenţa unor incluzii galben-brune cu diametrul de 6—8 μ localizate în citoplasma şi nucleul celulelor tubulare. Tratamentul constă în administrarea precoce de BAL, aplicarea terapiei simptomatice a IRA şi dializă.

Scanned with OKEN Scanner

• *Argintul* utilizat ca revelator fotografic poate da nefrită tubulară acută.

• *Cuprul*, sub formă de sulfat de cupru, produce uneori IRA asociată cu şoc şi anemie hemolitică. Tubii prezintă leziuni degenerativ-necrotice localizate mai ales la nivelul tubilor distali şi a ramurii ascendente a ansei Henle.

• *Fierul* sub formă de clorură feroasă poate da IRA şi intoxicaţii fatale, îndeosebi la copii. Pot apărea leziuni de tubulonecroză, iar în formele severe de hemosideroză şi în hemocromatoză depozite de hemosiderină şi fibroză interstiţială renală.

• *Litiul* poate duce rareori la IRA oligurică.

• *Sărurile de crom* şi *de uraniu* sînt rareori nefrotoxice şi pot determina leziuni tubulare.

Solvenţii organici pot produce intoxicaţii prin ingestie pe cale orală, prin absorbţie tegumentară sau prin inhalaţie. IRA oligurică este frecventă şi se instalează în mod obişnuit la 24—48 de ore, fiind precedată de obicei de tulburări digestive şi icter.

În raport cu modalitatea de intoxicaţie, este indicată provocarea de vărsături sau lavajul gastric, îndepărtarea hainelor contaminate şi curăţirea atentă a tegumentelor. Se vor evita în dietă grăsimile, uleiurile şi alcoolul. Se va institui cu promptitudine tratamentul simptomatic intensiv al IRA şi insuficienţei hepatice. Metionina şi cistina, în doze de 10—15 mg/zi, pot fi utile în refacerea grupărilor sulfhidrilice hepatice, care au un rol protector. În caz de intoxicaţie prin inhalare, administrarea i.v. de lichide se va face cu deosebită precauţie pentru evitarea instalării edemului pulmonar acut.

• *Hidrocarburile halogenate* reprezintă factori importanţi de nefrotoxicitate. Dintre acestea, *tetraclorura de carbon* poate duce prin inhalare sau ingestie la instalarea IRA asociată cu insuficienţă hepatică acută. Cauza obişnuită a morţii este, în prezent, coma hepatică. Tetraclorura de carbon are o acţiune nefrotoxică directă, cu dezvoltarea de leziuni iniţial în tubii proximali şi ansele Henle. Tubii proximali apar dilataţi, cu tumefierea şi necroza nefrocitelor, mai accentuată în stratul cortical extern. În epiteliul restant se remarcă incluziuni sudanofile în porţiunea bazală a celulelor. Membrana bazală tubulară rămîne deobicei intactă. Ocazional se pot întîlni cilindri sudanofili endotubulari. Glomerulii sînt de aspect normal. În cazurile de supravieţuire, biopsia renală iterată indică o marcată tendinţă la renegerare a epiteliului tubular. *Tetracloretilenul* poate produce de asemenea o insuficienţă hepatorenală acută, în timp ce intoxicaţia acută cu *tricloretilen* produce doar o insuficienţă renală funcţională fără leziuni renale grave (Mignon şi colab., 1969).

• *Metanolul*, un alt solvent organic, produce intoxicaţii grave dacă ingestia sau inhalarea depăşeşte 10 g, manifestate prin semne generale (ameţeli, cefalee, dureri abdominale, vărsături), dizartrie, cecitate, colaps circulator, acidoză severă şi comă, asociate cu IRA.

Etilenglicolul, utilizat ca antigel şi în industria cosmetică, produce o acidoză metabolică intensă, IRA anurică (Manasia şi colab., 1984), agitaţie, convulsii şi comă. Leziunile renale au o intensitate diferită în funcţie de derivaţii utilizaţi (etilenglicol, dioxan, propilenglicol). La nivelul parenchimului renal se produc leziuni degenerative marcate ale epiteliului tubular, cu păstrarea membranei bazale şi tendinţa la regenerare multifocală a epiteliului bazal. În tubi se găsesc frecvente cristale birefringente de oxalat de calciu. Patogeneza leziunilor renale în intoxicaţia cu glicoli este legată de produşii săi metabolici (acidul oxalic).

Dintre **erbicide,** *paraquatul* poate produce o intoxicaţie severă cu manifestări gastrointestinale, IRA şi insuficienţă respiratorie severă prin fibroză pulmonară extensivă, care poate evolua fatal.

Substanţele methemoglobinizante industriale sau medicamentoase pot duce la IRA care este constantă în cazurile cu methemoglobinemie severă (Bismuth, 1979).

Intoxicaţia cu ciuperci (familia *Amanita phalloides, verna* şi *brumescens, Lepiola heviola* şi *Cortinarius orellanus*) se poate complica cu IRA prin necroză tubulară acută.

Acidul etilendiaminotetraacetic (*EDTA*), utilizat ca **agent chelator,** în intoxicaţii cu metale bi- şi trivalente, în special cu plumb, poate produce IRA prin necroză tubulară acută. Tratamentul constă în suprimarea administrării EDTA.

Intoxicaţiile grave cu **heroină,** prin supradozare la toxicomani, pot duce la comă, asociată cu rabdomioliză, mioglobinurie şi IRA, dar efectele nefrotoxice directe ale heroinei nu pot fi excluse.

b) Uropatiile obstructive acute

Obstrucţia intrarenală se manifestă de obicei prin IRA şi poate fi produsă prin precipitarea în lumenul tubular a acidului uric, oxalatului, proteinelor, drogurilor sau metaboliţilor acestora. Dintre medicamentele care pot produce obstrucţie intrarenală acută, menţionăm : droguri uricozurice (Probenecid Sulfinpirazona), antineoplazice (Metotrexat), substanţele de contrast radioiodate utilizate pentru colecistografii, anestezicele (Metoxifluranul) ş.a.

Substanţele de contrast utilizate pe cale orală pentru colecistografie pot provoca IRA prin obstrucţie tubulară acută cu acid uric sau oxalat de calciu (Mudge, 1971), sau prin cristalizarea şi precipitarea substanţei de contrast şi a proteinei Tamm-Horsfall (Cheigh, 1981).

Tratamentul este în special *preventiv* şi poate fi rezumat astfel (Abraman şi colab., 1984 ; Berkseth şi Kjellstrand, 1984) : evitarea utilizării substanţelor de contrast la bolnavii cu risc crescut de complicaţii nefrotoxice (vîrstnici, renali cronici, diabetici) ; evitarea administrării prealabile a altor droguri nefrotoxice ; examinările nu se vor repeta la intervale scurte de timp ; hidratare suficientă cu ser fiziologic ; administrare de manitol şi/sau furosemid înainte sau după investigaţii ; limitarea dozelor de substanţă de contrast ; întreruperea administrării unor inhibitoare ale secreţiei prostaglandinelor ; alcalinizare urinară ; tratament cu

alopurinol la pacienţii hiperuricemici, iar la cei cu reacţii alergice la iod în istoric, în cazul în care examenul este absolut necesar, se va face un tratament prealabil cu corticosteroizi.

Dintre toate aceste măsuri preventive, rezultatele cele mai bune par să fie obţinute prin perfuzia de manitol aplicată la o oră după administrarea substanţei de contrast şi urmată de perfuzii cu soluţie NaCl 0,45% în dextroză 5%.

Tratamentul IRA este acelaşi ca în IRA de alte etiologii. Incidenţa insuficienţei renale, după substanţe de contrast, la bolnavi cu insuficienţă renală cronică, a putut fi astfel scăzută de la 70 la 22% (Anto şi colab., 1981). Pronosticul este favorabil în majoritatea cazurilor.

Metotrexatul produce o nefrotoxicitate manifestă, dacă este administrat în doze mari (50 mg/kg), probabil prin precipitarea drogului şi a metabolitului său (7-hidroximetotrexat) în lumenul tubilor colectori. IRA poate fi prevenită prin inducerea unei diureze alcaline de peste 75 ml/oră prin perfuzie cu bicarbonat de sodiu, care va fi menţinută peste 48 de ore.

Metoxifluranul poate duce la IRA prin necroză tubulară, datorită precipitării oxalatului de calciu, atît în lumenul cît şi în celulele tubului contort proximal (Mazze şi colab., 1971; Cheigh, 1981).

Sulfamidele pot produce IRA prin precipitare în tubi şi în parenchimul renal, dar această complicaţie este rară în prezent. Sulfamidele cu o solubilitate mai slabă şi, administrate în doze mari, precipită sub formă de cristale la nivelul tubilor renali şi a căilor urinare superioare. Cristalele se acumulează mai ales în tubii distali şi colectori, antrenînd diferite grade de obstrucţie şi leziuni cu caracter degenerativ-necrotic la nivelul epiteliului tubular. Histologic, cristalele apar birefringente în lumină polarizată, putînd fi confundate cu cele de oxalat de calciu sau leucină. Tubul distal şi ansa Henle conţin cilindri de hemoglobină. În ţesutul interstiţial se produc reacţii inflamatorii, uneori cu caracter granulomatos. Leziunile glomerulare sînt minime sau absente. În prezent prepararea unor sulfamide cu acţiune prelungită şi cu o mare solubilitate a dus practic la dispariţia accidentelor de cristalizare în căile urinare şi endotubulare.

Pot apărea însă cazuri de IRA produse prin reacţii alergice sau de sensibilizare precum şi prin hemoliză şi hemoglobinurie secundară. Combinaţia de sulfametoxazol cu trimetoprim (Cotrimoxazol, Biseptol) poate produce o creştere a creatininei serice fără modificarea filtraţiei glomerulare, la bolnavii cu nefropatii preexistente, ceea ce impune prudenţă în cazul cînd există un deficit funcţional renal însoţit de o creştere a creatininei serice de peste 2 mg% (Kalowski şi colab., 1973; Berglund şi colab., 1975; Shouval şi colab., 1978). Pot apărea şi cazuri rare de IRA prin mecanism imun sau alergic, în cadrul unei intoxicaţii generale fatale.

c) Nefropatiile glomerulare acute

În cazuri foarte rare, IRA de natură toxică poate avea ca substrat o nefropatie glomerulară acută. Această posibilitate a fost sugerată în legătură cu expunerea la solvenţi organici industriali (benzen; N, N_1-di-

acetilbenzidin), erbicide şi insecticide (Polla şi colab., 1983), unele medicamente (penicilină, sulfamide şi D-penicilamină), precum şi abuzul de heroină (Porter şi Bennett, 1981 ; Cheigh, 1981).

Afectarea renală se prezintă în aceste cazuri ca un sindrom nefritic acut sau rapid progresiv, caracterizat prin instalarea bruscă a azotemiei, asociată cu anomalii urinare (proteinurie, hematurie) şi hipertensiune arterială.

Unii bolnavi pot avea şi manifestări extrarenale de tipul reacţiilor alergice medicamentoase (febră, artralgii, raş, purpură şi eozinofilie). Sindromul nefritic acut regresează treptat, în cazul suprimării toxicului sau medicamentului.

IRA prin glomerulonefrită toxică este însă discutabilă, majoritatea datelor din literatură referindu-se mai mult la leziuni glomerulare cronice preexistente decît la cele induse direct de drogul incriminat (Beirne şi Brennan, 1972 ; Kovnar şi colab., 1973 ; Eknoyan şi colab., 1973 ; Zimmerman şi colab., 1975 ; Lagrue, 1976).

d) Poliarteritele toxice

Au fost descrise poliarterite, în rare cazuri, drept cauză de IRA, fiind asociate cu administrarea de sulfamide, penicilină şi mai ales compuşi de amfetamină pe cale intravenoasă.

Clinic, asistăm la instalarea unei insuficienţe renale rapid progresive, asociate cu hipertensiune arterială severă, hematurie şi proteinurie. Este caracteristică prezenţa semnelor de afectare generală, cu raş cutanat, dureri abdominale, pancreatită, edem pulmonar, artralgii, hemoragii, anemie, febră, scădere în greutate (Citron şi colab., 1970 ; Borrero şi colab., 1983).

Tratamentul IRA prin poliarterită toxică este nesatisfăcător. Asocierea unei hipertensiuni arteriale maligne, care nu răspunde la tratamentul medicamentos, cu o insuficienţă renală rapid progresivă, poate necesita chiar indicaţie de nefrectomie şi tratament de supleere a funcţiei renale prin transplantare renală sau aplicare de dializă cronică (Bennett şi colab., 1977). Corticosteroizii în faza acută nu au o eficacitate dovedită şi pot, dimpotrivă, accentua retenţia azotată.

e) Nefritele tubulointerstiţiale acute toxice

Etiologia toxică medicamentoasă este considerată în prezent drept cea mai frecventă cauză a nefritelor tubulointerstiţiale acute (NIA).

Dintre drogurile care pot produce o astfel de nefropatie, cele mai frecvent implicate sînt : meticilina, penicilina şi ampicilina ; diureticele tiazidice şi furosemidul ; sulfamidele ; fenindiona şi, mai puţin probabil, fenitoina, alopurinolul şi azatioprina (Gilbert şi colab., 1970 ; Border şi colab., 1974 ; Cotran, 1982).

Etiologia nefritelor tubulointerstiţiale acute prin hipersensibilizare medicamentoasă este foarte variată (tabelul 7.3). În practică, medicamen-

tele considerate drept cauză posibilă a NIA devin din ce în ce mai numeroase, dar frecvenţa generală a accidentelor renale de tipul NIA este foarte redusă, dacă ţinem seama de consumul enorm de medicamente care se înregistrează în prezent.

Manifestările renale pot surveni după administrarea unor doze uzuale din medicamentul în cauză, pe timp de cîteva zile sau săptămîni. Alteori, NIA poate apărea la reluarea medicamentului, la cîteva luni după o primă administrare a drogului.

Tabelul 7.3

Droguri care pot provoca nefrita interstiţială acută

(modificat după Porter şi Silber, 1982; Cotran, 1982; Appel şi Kunis, 1983; Borrero şi colab., 1983; Stillman şi colab., 1984)

Antibiotice şi chimioterapice	Droguri antiinflamatoare nesteroidiene	Diuretice	Diverse
Penicilina G	Indometacina	Tiazide	Fenindiona
Meticilina	Fenilbutazona	Furosemid	Difenilhidantoina
Ampicilina	Fenazona	Clorthalidon	Glafenin
Oxacilina	Fenoprofen	Ticrynafen	Cimetidina
Nafcilina	Naproxen		Sulfinpirazona
Carbenicilina	Ibuprofen		Aspirina
Amoxicilina	Acid mefenaminic		Allopurinolul
Cefalotina	Tolmetil		Carbamazepina
Cefalexina	Diflunisal		Clofibratul
Polimixina			Azatioprina
Rifampicina			Fenilpropanolamina
Cotrimoxazol			Aldomet
Tetraciclinele			Fenobarbital
Vancomicina			
Etambutolul			
Sulfamidele			

Patogeneza este explicată printr-un mecanism imunologic sau unul toxic (Cotran, 1982).

Intervenţia unui *mecanism imunologic* este susţinută de numeroase argumente care pledează în favoarea unei reacţii de hipersensibilizare. Se deosebesc astăzi NIA medicamentoase care sînt mediate celular şi NIA mediate prin anticorpi (fie prin complexe imune, fie prin anticorpi antimembrană bazală tubulară).

NIA prin reacţii medicamentoase pot fi însoţite sau nu de depozite imune [depozite liniare de IgG şi C_3, evidenţiate în imunofluorescenţă de-a lungul membranei bazale tubulare (MBT)]. În serul sanguin sau pe preparatele biopsice (de-a lungul MBT) au fost uneori evidenţiaţi anticorpi anti-MBT, mai ales în NIA după meticilină. Se găseşte uneori o concentraţie crescută de IgE serică. Infiltratele interstiţiale din aceste NIA conţin uneori eozinofile, iar prezenţa acestora poate fi evidenţiată, în unele cazuri, şi în urină. Mecanismul imunologic nu este încă bine precizat. Există şi posibilitatea unor interrelaţii imunologice între glomeruli, tubi şi interstiţiu, fiecare dintre aceste structuri putînd induce leziuni la nivelul celorlalte. Se consideră că ambele tipuri de leziuni (prin mecanism celular sau prin anticorpi) pot apărea în acelaşi timp şi la acelaşi bolnav. Mecanismul

imun mediat celular ar putea explica atît nefrita interstiţială, cît şi proteinuria. Astfel, prin inhibiţia sintezei prostaglandinelor s-ar permite o activitate necontrolată a limfocitelor T. Aceasta ar avea drept consecinţă o producţie crescută de limfokine ducînd la o reacţie de hipersensibilizare întîrziată şi la eliberarea unui factor de permeabilitate vasculară care ar produce leziunile (Tores, 1982; Finkelstein şi colab., 1982). Tot în sprijinul mecanismului imunologic pledează şi asocierea posibilă a manifestărilor extrarenale cu raş, purpură, artralgii, febră şi eozinofilie sanguină periferică.

Mecanismul toxic direct pare să fie exclus din patogeneza NIA medicamentoase. Împotriva sa pledează constatarea că NIA apare foarte rar în practică, în raport cu consumul de medicamente, şi că manifestările renale survin după o posologie uzuală şi după o durată variabilă de administrare a drogului în cauză, iar la bolnavii care fac NIA se găsesc doar rareori concentraţii serice crescute ale drogului.

Morfopatologie. Rinichii sînt de obicei măriţi şi tumefiaţi. Leziunile sînt difuze, bilaterale, simetrice şi se caracterizează printr-o reacţie inflamatorie interstiţială cu edem şi infiltraţie cu polinucleare şi limfoplasmocite, fără leziuni de fibroză. Uneori apar numeroase eozinofile. Pe lîngă edemul interstiţial există şi semne de afectare tubulară, de la simpla degenerescenţă pînă la necroza celulelor epiteliale tubulare cu atrofia şi distrucţia tubilor. În cazuri rare pot apare granuloame epiteloide cu celule gigante în zonele de infiltraţie celulară. În general leziunile sînt reversibile şi nu lasă cicatrice. Glomerulii sînt de obicei normali sau prezintă o uşoară proliferare celulară mezangială. Vasele sînt de obicei nemodificate, dar poate exista o îngustare a arteriolelor la vîrstnici (Stillman şi colab., 1984). În ME se remarcă fuziunea pedicelelor şi rare depozite electronodense. Imunofluorescenţa este de obicei negativă.

Tabloul clinic este variabil de la caz la caz, fiind în funcţie de tipul drogului utilizat.

Pot apărea diverse *manifestări generale*: febră, uneori frisoane, erupţii cutanate maculopapuloase sau morbiliforme, mai rar peteşiale sau urticariene, de scurtă durată (1—2 zile), afectînd în mod caracteristic trunchiul şi partea proximală a extremităţilor, artralgii, eozinofilie, uneori importantă, şi mai rar subicter, dureri în flancuri sau lombe uni- sau bilaterale şi limfadenopatie. Febra, care apare în mod obişnuit după defervescenţa iniţială a procesului infecţios ce a necesitat antibiotice, este frecventă (în 75% din nefritele penicilinice), iar eozinofilia, prezentă în 80% din cazuri), poate reprezenta 66% din totalul leucocitelor (Appel şi Kunis, 1983).

MANIFESTĂRILE RENALE

Pot fi latente, moderate sau, dimpotrivă, severe. Examenul urinii arată o proteinurie moderată (pînă la 1—1,5 g/24 ore), cilindri hialini şi granuloşi, leucociturie pînă la piurie, iar la debut există frecvent hematurie. Aceasta este prezentă în peste 90% din cazuri, fiind macroscopică la 1/3 dintre pacienţi. Urocultura este negativă.

Funcţia renală este afectată într-o măsură variabilă. Pot fi evidenţiate alteraţii nesemnificative sau uşoare ale funcţiei renale, iar uneori pot fi depistate semne de deficit tubular : scăderea capacităţii de concentraţie, diminuarea capacităţii de acidifiere urinară şi a aptitudinii de conservare a sodiului, pierdere urinară de potasiu şi hipokaliemie. În alte cazuri se produce o insuficienţă renală acută care poate lua diverse forme : IRA oligurică, IRA cu diureza conservată sau chiar cu poliurie.

Datele radiologice indică o creştere a volumului rinichilor, produsă prin edem interstiţial.

Diagnosticul NIA medicamentoase se bazează pe apariţia unei IRA fără o altă etiologie evidentă, cu rinichii măriţi şi sensibili, asociată cu semne de hipersensibilizare (reacţii cutanate, eozinofilie, anticorpi serici hemaglutinanţi), şi pe restabilirea diurezei, în unele cazuri, după suspendarea drogului sau prin corticosteroizi.

Diagnosticul *diferenţial* cel mai important trebuie efectuat între IRA prin nefrită interstiţială acută şi IRA prin necroză tubulară acută : în primul caz, întreruperea administrării medicamentului în cauză este urmată în general de vindecare promptă, fără sechele.

• *Drogurile antiinflamatorii nesteroidiene* pot produce o NIA cu anumite particularităţi. Ele pot duce la retenţie hidrosalină, diminuarea fluxului sanguin renal şi a filtraţiei glomerulare. Diversele substanţe antiinflamatoare nesteroidiene au proprietatea comună de a inhiba sinteza prostaglandinelor din acid arahidonic prin blocarea ciclooxigenazei. Între efectele secundare ale inhibării sintezei prostaglandinei apare şi deficitul funcţiei renale (Stillman şi colab., 1984). Majoritatea pacienţilor sînt de vîrstă mai înaintată (50—80 ani) şi au utilizat medicamentul o perioadă îndelungată (luni sau ani) înainte de apariţia reacţiei toxice. Afectarea renală se asociază doar rareori cu semne clinice de hipersensibilizare (raş, febră sau eozinofilie) şi de obicei nu prezintă hematurie macro- sau microscopică sau eozinofilurie. Clinic poate apărea o insuficienţă renală acută. Uneori, NIA se asociază şi cu sindrom nefrotic cu leziuni minime. Atît IRA cît şi sindromul nefrotic răspund prompt la suprimarea tratamentului, în majoritatea cazurilor (Appel şi Kunin, 1983 ; Stillman şi colab., 1984).

• *Diureticele*, deşi sînt larg utilizate în practică, dau extrem de rar o NIA, mecanismul fiind probabil prin hipersensibilizare. Terapeutic, răspunsul este favorabil la corticosteroizi.

• *Cimetidina* poate duce la insuficienţă renală reversibilă, asociată cu modificări urinare, episoade febrile şi eozinofilie.

• *Sulfinpirazona* poate cauza o nefrită interstiţială acută care se manifestă prin insuficienţă renală neoligurică, reversibilă după suspendarea drogului.

Evoluţia NIA este în general favorabilă, cu regresiunea rapidă a leziunilor şi vindecarea completă. Vindecarea se produce, în majoritatea cazurilor, la cîteva zile de la întreruperea medicaţiei în cauză. Este însă posibilă şi o evoluţie prelungită sau chiar cronică, mai ales la pacienţii în vîrstă, prin instalarea sclerozei interstiţiale.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul este de obicei bun. Există însă şi cazuri grave, la care sînt asociate manifestări generale severe, leziuni cutanate grave sau afectare hepatică şi/sau renală persistentă.

Tratament. Întreruperea imediată a administrării medicamentului în cauză reprezintă măsura esenţială. Administrarea precoce a corticosteroizilor ar avea o acţiune favorabilă, influenţînd diversele manifestări generale şi reluarea funcţiei renale, prin diminuarea edemului şi inflamaţiei interstiţiale şi prevenind astfel o eventuală fibroză interstiţială (Stillman şi colab., 1984). Indicaţia corticoterapiei trebuie evaluată individual, ţinînd seama de prezenţa oligoanuriei şi creşterea catabolismului azotat, ca şi de riscul de favorizare a infecţiilor. Este preferabil un tratament de 6—10 zile cu corticosteroizi în doze mari, care vor fi rapid scăzute.

În cazul unei IRA severe, se aplică tratamentul simptomatic cunoscut, iar dacă există indicaţii se va aplica hemodializa. În cazuri rare, nefrita acută de hipersensibilizare poate evolua spre cronicizare şi insuficienţă renală cronică, necesitînd dializă cronică.

f) Sindromul hemolitic uremic medicamentos

Poate apărea în rare cazuri, ca o manifestare a unei nefropatii toxice provocate de administrarea de anticoncepţionale sub forma unor compuşi estrogenici naturali sau sintetici.

Clinic, se manifestă ca o IRA severă care debutează acut, de obicei cu oligurie, şi se asociază cu hipertensiune arterială, retinopatie, convulsii, febră, precum şi semne de anemie hemolitică microangiopatică, uneori cu icter. Alteori se pot asocia semne de coagulare intravasculară diseminată (trombocitopenie, scăderea fibrinogenului, apariţia produşilor de degradare ai fibrinei în ser şi urină).

Prognosticul este grav, uneori letal (Brown şi colab., 1973).

Tratamentul este acelaşi ca în sindromul hemolitic uremic.

B. NEFROPATII TOXICE GENERATOARE DE INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ

a) Nefropatii tubulointerstiţiale cronice de natură toxică

Nefropatia analgezică

Este cea mai importantă dintre nefropatiile toxice care duc la insuficienţă renală cronică. A fost descrisă în 1953 de Spühler şi Zollinger, care au arătat că nefrita interstiţială cronică poate apărea la bolnavi care au folosit analgezice în cantitate crescută.

Etiologie. Drogurile analgezice cele mai agresive sînt reprezentate în primul rînd de fenacetină şi în al doilea rînd de salicilaţi (acid acetil-

salicilic) şi acetaminofen (paracetamol), combinaţiile de mai multe analgezice fiind mai toxice decît drogurile izolate. Ar putea interveni de asemenea şi antiinflamatoarele nesteroidiene, cum ar fi fenilbutazona, acidul mefenaminic, indometacina şi fenazona care sînt deseori asociate cu analgezice, în preparatele medicamentoase antireumatice.

Doza minimă de analgezice consumată pe timp îndelungat care poate duce la nefrită interstiţială cronică nu este bine stabilită. Se consideră, în general, că această doză ar fi de cel puţin 1 g fenacetină ingerată zilnic, timp de 3 ani şi totalizînd 3 kg sau mai mult. S-au relatat cazuri de bolnavi care au ingerat în total 5 kg fenacetină, 8 kg aspirină şi 2 kg cafeină, ceea ce ar corespunde la 5—20 tablete pe zi. Deseori ingestia poate fi chiar mai mare. Studii efectuate pe grupe de control (cu sau fără abuz de analgezice cu fenacetină) arată o morbiditate şi mortalitate renală net crescute la grupul consumator de fenacetină (Dubach şi colab., 1983).

Frecvenţa nefropatiei analgezice este variabilă în raport cu obiceiurile regionale ale populaţiei şi cu criteriile diagnostice. Numărul cel mai mare de cazuri este relatat în Elveţia, Suedia şi Australia. Frecvenţa nefropatiei la autopsie este de asemenea diversă (0,2—0,3% în SUA, 0,3—0,4% în Marea Britanie, 3,6—20% în Australia; Murray şi Goldberg, 1978; Nanra şi colab., 1978; Nanra, 1984). În unele centre, nefropatia analgezică este considerată drept o cauză importantă a insuficienţei renale cronice terminale care necesită aplicarea dializei cronice sau a transplantării renale (3% în Europa, 20% în Australia; Porter şi Bennett, 1981).

Morfopatologie. Nefrotoxicitatea analgezicelor s-ar explica prin efectele biochimice directe asupra parenchimului renal sau, indirect, prin produşii de degradare ai moleculei de hemoglobină. Modificările structurale apar predominant la nivelul interstiţiului şi vaselor intrarenale. În interstiţiu, se remarcă reacţii inflamatorii cu caracter difuz în medulară şi focal în corticală (fig. 7.4). Infiltratul inflamator de tip limfoplasmocitar este mai discret în corticală decît în medulară. Leziunile de scleroză sînt asociate cu un spor de mucopolizaharide şi fibre de colagen (fig. 7.5). Proliferarea ţesutului conjunctiv este mai pronunţată în jurul vaselor. Arterele interlobulare şi arteriolele prezintă diferite grade de sclerohialinizare. Unii glomeruli, în special în zona subcapsulară, sînt hialinizaţi, iar mai rareori prezintă o atrofie concentrică a capsulei, în timp ce alţi glomeruli au un aspect normal (fig. 7.6). Unii tubi sînt atrofiaţi, iar alţii dilataţi, cu un epiteliu turtit, endoteliform. Membrana bazală tubulară şi cea a capilarelor peritubulare apare îngroşată, mai ales în medulară (fig. 7.7). În stadiile avansate, se produc rupturi ale acestor membrane, însoţite de edem şi infiltrat inflamator leucocitar peritubular. În epiteliul tubilor restanţi, se remarcă pigment hemosiderinic (probabil consecinţa unor efecte hemolitice ale fenacetinei) sau granule de pigment brun, care dau reacţii histochimice pentru lipofuscină. Papilele renale sînt sediul unor focare de necroză (necroza papilară) şi scleroză. Structura anatomică a parenchimului renal este în general păstrată, iar modificările histologice alterative sînt minime, spre deosebire de cele din pielonefrita cronică.

Salicilaţii folosiţi în doze mari ca analgezice şi antipiretice pot avea o acţiune nefrotoxică, excreţia lor fiind în mare parte pe cale renală tubulară (transport activ). Pe de altă parte, aceştia suferă o reabsorbţie tubu-

Scanned with OKEN Scanner

lară prin difuziune pasivă a acidului salicilic liber neionizat. Leziunile renale sînt de tipul unei tubulonecroze mai pronunţate în tubii distali, asociate cu reacţii de regenerare epitelială şi dilatări tubulare. La nivelul glomerulilor se pot întîlni microtromboze capilare. Administraţi în doze mari, salicilaţii devin agenţi potenţiali uricozurici.

Patogeneză. Leziunile ar putea fi secundare ischemiei şi necrozei papilare. Modificările papilare sînt urmate de afectarea interstiţiului medularei, unde apar leziuni de necrobioză şi necroză de-a lungul anselor Henle şi vaselor *rectae*, iar alterările corticale sînt consecinţa obstrucţiei tubulare din medulară. Mecanismele prin care drogurile analgezice produc aceste alteraţii renale pot fi toxice sau ischemice.

Acţiunea toxică se explică prin transformarea drogurilor (fenacetina, paracetamolul, fenazona, amidopirina, indometacina, fenilbutazonă, acidul mefenaminic, naproxenul şi aspirina) în produşi intermediari, de către enzimele microzomale, şi prin concentrarea lor la nivelul medularei şi în special a papilelor renale (Nanra, 1984). Efectul toxic s-ar exercita asupra proceselor oxidative de la nivelul membranelor celulare (fenacetina) sau asupra sistemului enzimatic intracelular (aspirina).

Acţiunea ischemică este explicată prin sensibilitatea particulară a medularei la ischemie. Diverşi compuşi analgezici au proprietatea comună de a inhiba sinteza prostaglandinelor, care joacă un rol important în reglarea fluxului sanguin medular.

Tablou clinicobiologic. Nefropatia analgezică survine mai frecvent la femei după vîrsta de 30 ani, care abuzează de aceste droguri pentru cefalee severă şi dureri osteoarticulare sau pentru efectul lor stimulant. Istoricul de abuz de analgezice este deseori greu de precizat, bolnavii avînd tendinţa de a minimaliza sau chiar de a ascunde ingestia excesivă de analgezice. Uneori indicaţiile provin doar de la membrii familiei bolnavului.

Debutul clinic este insidios, iar evoluţia prelungită şi deseori asimptomatică, diagnosticul fiind de obicei stabilit abia într-un stadiu avansat. Abuzul de analgezice este asociat cu manifestări generale şi renale.

Manifestările clinice sînt multiple. Pacientul cu nefropatie analgezică este de obicei nervos, se plînge de cefalee, tulburări digestive şi anemie, face diverse excese (tutun, alcool, sedative). Pielea mai ridată, părul încărunţit şi slăbirea în greutate dau bolnavului un aspect de îmbătrînire precoce. Există deseori astenie fizică şi psihică, uneori şi tulburări mintale. Simptomele digestive sînt frecvente (40—60%, Cotran, 1981; Porter şi Bennett, 1981) şi variate (inapetenţă, jenă digestivă, vărsături, diaree, uneori ulcer gastric, „dispepsie" hepatobiliară, perforaţii, hemoragii, stenoză pilorică). Majoritatea bolnavilor (60—90%, Cotran, 1981) au o anemie importantă, consecutivă sîngerărilor digestive, insuficienţei renale şi acţiunii directe a analgezicelor care duc la anemie hemolitică şi sideroblastică. Hemoliza este produsă mai ales de fenacetină. Tegumentele au o nuanţă murdară şi sînt uneori cianotice (prin met- sau sulfhemoglobinemie). VSH-ul este deseori moderat crescut. Leucocitoza este normală. Globulinele pot fi crescute.

Femeile cu nefropatie analgezică au o fertilitate scăzută, iar în cazul unei sarcini există tendinţă crescută la toxemie gravidică. Continuarea ingestiei de analgezice în cursul sarcinii poate duce la sarcină supramaturată (prin suprimarea sintezei prostaglandinelor uterine).

MANIFESTĂRILE RENALE

Sînt variate şi traduc multiple anomalii funcţionale şi structurale. Bolnavul se poate prezenta la medic cu sindroame renale diverse : nefrită interstiţială cronică, infecţie urinară, obstrucţie ureterală prin papile necrotice sau calculi, insuficienţă renală acută asociată cu necroză papilară acută, insuficienţă renală cronică în diverse stadii.

Diureza poate fi normală sau crescută pînă la poliurie. Nicturia şi crampele nocturne sînt simptome precoce şi frecvente (Nanra, 1984). Examenul urinii arată în 50—100% din cazuri leucociturie (Cotran, 1981), pînă la piurie, fie sterilă, fie însoţind infecţia tractului urinar sau episoade recidivante de pielonefrită. Hematuria macro- sau microscopică apare frecvent, avînd cauze multiple (tulburări de coagulare consecutive ingestiei de aspirină, calculi renali, necroză papilară, leziuni glomerulare, tumori epitelioide ale tractului urinar). Proteinuria apare cel puţin la 1/3 din bolnavi, depăşeşte rareori 2 g şi poate traduce asocierea unei leziuni glomerulare sau hipertensiuni arteriale maligne (Kincaid-Smith, 1978).

Într-o proporţie variabilă (15—70%), există hipertensiune arterială, care survine de obicei la cîţiva ani de la debut şi este mai severă decît în glomerulonefrite, putînd fi chiar malignă (6%), (Cotran, 1981; Porter şi Bennett, 1981).

Semne de obstrucţie urinară apar în 33% din cazuri şi pot fi produse de cauze variate (eliminare de papile necrotice, calculi secundari, tumori ureterale, stenoze ureterale inflamatorii). Obstrucţia poate fi latentă, fiind suspectată doar prin prezenţa alteraţiilor funcţiei renale. Alteori diagnosticul este orientat de evidenţierea unui rinichi mare cu hidronefroză sau pionefroză.

Tulburările funcţiei renale sînt deosebit de importante în nefropatia analgezică. Este caracteristică scăderea capacităţii de concentraţie care se constată la toţi bolnavii, în timp ce filtraţia glomerulară poate fi relativ păstrată. Diminuarea capacităţii de concentraţie se asociază cu poliurie şi cu sindromul pierderii de sare. Probele funcţionale tubulare uzuale (eliminarea PSP *, Cl_{PAH} şi fracţia de filtrare) sînt de asemenea modificate.

În 25% din cazuri se constată diminuarea capacităţii de acidifiere urinară, care apare mai precoce decît în alte nefropatii, iar în 9% din cazuri există chiar o acidoză tubulară renală, care poate fi evidenţiată şi la bolnavi cu funcţie renală doar uşor alterată. Deficitul acidifierii urinare poate avea drept consecinţă calcificări la nivelul medularei, evidenţiabile radiologic, litiază renală şi alteraţii osoase (Kincaid-Smith, 1978).

Se pot constata pierderi urinare de Na^+, K^+ sau Ca^{++}, chiar în stadiul în care funcţia renală este relativ păstrată.

---

* *PSP=phenolsulphonphtalein* (=fenolsulfonftaleină)

În 75—80% din cazuri, se constată diverse grade de insuficienţă renală, iar 10% din bolnavi sînt în stadiul terminal al insuficienţei renale în momentul prezentării la medic (Nanra, 1984).

Insuficienţa renală cronică provocată de abuzul de analgezice are instalare insidioasă şi particularitatea de a se asocia cu hiperuricemie, mai importantă decît în alte cazuri, şi uneori cu manifestări gutoase. Insuficienţa renală este în mare parte reversibilă, dacă se suprimă ingestia de analgezice şi dacă sînt trataţi factorii asociaţi (infecţia, hipertensiunea arterială, depleţia de Na^+, obstrucţia urinară).

Insuficienţa renală acută din cursul nefropatiei analgezice poate surveni sub formă tranzitorie, în cursul unor infecţii acute asociate cu obstrucţie prin papile necrotice, sau sub formă gravă, în cursul unor necroze papilare acute, cu anurie, deshidratare, acidoză metabolică sistemică, stare septică şi hipertensiune arterială paradoxală (Nanra, 1984).

Evoluţie şi prognostic. Nefropatia analgezică evoluează lent progresiv, cu perioade recidivante de infecţie pielonefritică sau insuficienţă renală legată de necroza papilară.

În mod schematic, evoluţia poate fi împărţită în trei stadii :

— stadiul *latent*, relativ asimptomatic, fără alterarea funcţiei renale şi corespunzînd unor leziuni în focare ;

— stadiul de *insuficienţă tubulară*, cu anemie, tulburări hidroelectrolitice şi tensiune arterială normală ;

— stadiul de *nefroscleroză* cu insuficienţă renală, asociată frecvent cu hipertensiune arterială.

Prognosticul pe termen lung este variabil. În multe cazuri prognosticul este relativ favorabil, dacă se întrerupe administrarea de analgezice într-o fază în care rinichii au încă volum normal sau aproape normal. Ameliorarea generală se poate obţine în 50%, iar stabilizarea funcţiei renale în 35% din cazuri. În general, supravieţuirea după 5 ani de abuz de analgezice este apreciată la 70% din cazuri (Nanra, 1984).

Factorii de prognostic rezervat sînt reprezentaţi de continuarea abuzului de analgezice, de hipertensiunea arterială severă şi necorectată, de semnele de gută şi hiperuricemie, de apariţia leziunilor glomerulare (tradusă prin proteinurie intensă). În plus mai pot reprezenta cauze de mortalitate : cardiopatia ischemică, accidentele vasculare cerebrale, septicemia şi apariţia unor tumori uroepiteliale.

Complicaţiile sînt numeroase : suprainfecţie bacteriană cu pielonefrită cronică asociată, osteodistrofie renală cu hiperparatiroidism secundar, necroza papilelor renale, obstrucţia tractului urinar, guta secundară (20%, Nanra, 1984), hipertensiunea arterială malignă, insuficienţa renală şi cancerul tractului urinar. Astfel, tumorile epiteliale ale tractului urinar sînt cu mult mai frecvente decît în restul populaţiei (McCredie şi colab., 1983). Se apreciază chiar că riscul de cancer al bazinetului ar fi de 9 000 de ori mai mare decît la populaţia generală (Taylor, 1972). Un test screening pentru depistarea apariţiei unui cancer uroepitelial este evidenţierea unei excreţii crescute de $beta_2$-microglobulină în urină (Russ şi colab., 1982).

Diagnosticul pozitiv este în general dificil, iar în stadiul precoce este posibil de fapt numai un diagnostic de suspiciune. Criteriile de orientare diagnostică sînt următoarele :

* evidenţierea semnelor de nefropatie interstiţială cronică ; modificări patologice reduse la examenul urinii ; tensiunea arterială normală sau doar uşor crescută ; absenţa edemelor ; deficitul funcţiei renale care arată alterări tubulare marcate şi tulburări hidroelectrolitice.

* evidenţierea semnelor de necroză papilară (prin examen radiologic şi/sau histurie) ;

* anemia marcată cu caracter hemolitic ;

* precizarea anamnestică a abuzului de analgezice.

În practică, diagnosticul este dificil şi poate rămîne neprecizat în numeroase cazuri uşoare sau de gravitate medie, dacă nu se efectuează investigaţii complexe. În faza terminală de nefroscleroză cu insuficienţă renală cronică decompensată, diagnosticul este de asemenea dificil. Diagnosticul poate fi sugerat de o acidoză marcată şi de o anemie deosebit de marcată, la bolnavi cu insuficienţă renală cronică la care se precizează şi existenţa unui abuz prelungit de analgezice. O creştere considerabilă a ureei şi creatininei, la bolnavi cu proteinurie uşoară şi intermitentă, ar reprezenta o caracteristică a insuficienţei renale prin nefropatii tubulo-interstiţiale.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu necroza papilară diabetică, cu diverse alte nefropatii interstiţiale cronice (gutoasă, hipercalcemică, hipokaliemică, obstructivă), cu polichistoza renală, chistele pielice, nefrita de iradiere, nefropatia endemică balcanică, tuberculoza renală, pielonefrita cronică, precum şi cu nefropatiile glomerulare cronice sau nefroangioseclerozele.

Tratament. Suprimarea medicaţiei analgezice reprezintă măsura terapeutică esenţială deoarece poate influenţa favorabil evoluţia. Aceasta se observă chiar în cazurile depistate într-un stadiu avansat, cu deficit al funcţiei renale şi chiar cu un clearance de creatinină sub 10 ml/min (Murray şi Goldberg, 1978). Acest potenţial de ameliorare justifică toate eforturile de depistare a nefropatiei analgezice, în orice stadiu.

În cazul apariţiei unui episod de insuficienţă renală acută la un bolnav cu nefropatie analgezică, se va aplica terapia cunoscută a insuficienţei renale acute cu anumite recomandări particulare. Este astfel necesară o corecţie adecvată a diverselor complicaţii (hiperkaliemia, acidoza tubulară severă, intoxicaţia uremică, septicemia). Dacă există necroză papilară, va fi tratată corespunzător prin antibioterapie intensă şi echilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică corespunzătoare.

Se va încerca restabilirea diurezei prin administrare de furosemid (500—100 mg i.v.) şi prin restabilirea volemiei. Corectarea volemiei prin expansiune volemică se va efectua chiar în caz de hipertensiune arterială, administrîndu-se paralel Diazoxid, Clonidină sau Nitroprusiat de sodiu i.v. Aplicarea unei restricţii sodice pentru tratamentul hipertensiunii arteriale implică riscuri importante la bolnavii cu nefropatie analgezică : persistenţa anuriei şi a hipertensiunii arteriale şi chiar instalarea unei insuficienţe renale terminale.

Se va aplica hemodializa sau transplantarea renală la pacienţii cu uremie severă. Mortalitatea este însă de trei ori mai mare la bolnavii cu nefropatie analgezică decît la cei cu glomerulonefrite ajunse în stadiul de insuficienţă renală terminală (Nanra şi colab., 1978), mai ales din cauza complicaţiilor vasculare aterosclerotice.

În cazul unei obstrucţii, aceasta va trebui tratată corespunzător (cateterism ureteral, intervenţie chirurgicală etc.). Se va acorda o atenţie deosebită corectării deperdiţiei de Na^+, în special în cursul convalescenţei după insuficienţă renală acută.

Nefropatii tubulointerstiţiale cronice prin intoxicaţii cu metale grele

În producerea acestui tip de nefrite au fost incriminate intoxicaţiile cu Pb, Cd, Au, Co, Cu, Fe, As, Bi. Dintre acestea cele mai importante sînt nefritele interstiţiale cronice (NIC) prin intoxicaţie cu plumb şi cadmiu.

• Nefrita interstiţială cronică prin intoxicaţie cu plumb

Diagnosticul acesteia se bazează pe semnele de nefrită interstiţială cronică care apar la un bolnav cu istoric de expunere la plumb.

Morfopatologie. Modificările renale sînt relativ nespecifice şi pot include un spectru larg de leziuni: nefroscleroză cu alterări vasculare, degenerări tubulare, fibroze interstiţiale, nefrocalcinoză cu prezenţa de calculi endotubulari, formaţi din săruri de plumb şi calciu. S-au descris incluzii intranucleare, asemănătoare cu cele din intoxicaţia cu bismut. Acestea apar la microscopul optic sub forma unor mase hialine, eozinofile, de volum inegal, mai frecvente în nucleii epiteliului tubilor proximali. La microscopul electronic, s-au constatat modificări arteriolare care preced instalarea hipertensiunii arteriale (Wedeen şi colab., 1979).

Intoxicaţia survine cel mai deseori în urma expunerii la benzină care conţine tetraetil de plumb. Nefropatia poate apărea acut, mai ales la copii, fiind caracterizată printr-un sindrom de tip Fanconi. Diagnosticul poate fi sugerat de o hiperuricemie importantă şi de arterita gutoasă (Emmerson, 1973).

În nefropatia saturnină cronică apare o hiperuricemie excesivă în raport cu gradul de alterare a funcţiei renale, ceea ce se explică prin creşterea reabsorbţiei tubulare a acidului uric în prezenţa intoxicaţiei.

În timp ce, la bolnavii cu insuficienţă renală de alte cauze, la niveluri comparabile ale concentraţiei acidului uric plasmatic, apar rareori manifestări clinice de gută propriu-zisă, apariţia gutei este o observaţie demult semnalată în intoxicaţia du Pb („gută saturnină") şi apare la 50% din bolnavi (Porter şi Bennett, 1981). O altă particularitate a nefropatiei saturnine cronice este asocierea cu hipertensiune arterială şi aldosteronism hiporeniremic (Sandstead şi colab., 1970; Bertel şi colab., 1978).

La bolnavii expuşi intoxicaţiei cronice cu plumb se poate utiliza testul determinării acidului aminolevulinic (ALA) în urină. Valorile peste 5 mg/l indică suspiciunea intoxicaţiei, iar cele de peste 10 mg/l certitudinea intoxicaţiei cu plumb.

Scanned with OKEN Scanner

Ca *tratament* se recomandă administrarea de acid ascorbic asociat cu fosfat de calciu care se vor ingera sub forma unei soluţii de 500 mg acid ascorbic şi 120 mg fosfat de calciu dizolvaţi în 250 ml apă. Soluţia se va administra de două ori pe zi, dimineaţa şi seara, ingestia făcîndu-se dintr-o dată. Această cură se aplică cel puţin o dată în fiecare an şi poate solubiliza plumbul din depozite (rinichi, vase, ficat, splină). Testul determinării ALA devine negativ după tratament (Maruna, 1984).

- **Nefrita interstiţială cronică prin intoxicaţie acută sau cronică cu cadmiu**

Se traduce prin semne extrarenale (tulburări gastrointestinale, edem pulmonar în intoxicaţia acută; emfizem pulmonar, cancer prostatic, anemie şi anosmie, în cea cronică). Renal, apar semne de afectare tubulară asociate cu sindrom Fanconi (proteinurie de tip tubular proximal, aminoacidurie, glicozurie), lizozimurie şi, mai rareori, acidoză tubulară renală cu alterarea capacităţii de concentraţie. Leziunile renale constau în atrofia şi dilatarea tubilor proximali, asociate cu inflamaţie interstiţială. În stadiile avansate, apare o excreţie crescută de calciu, fosfor şi acid uric. La muncitorii expuşi intoxicaţiei cronice cu cadmiu, s-au găsit calculi urinari la 25% din bolnavi. În cazurile mai severe, tabloul clinic este dominat de manifestări osoase (osteoporoză, osteomalacie, fracturi patologice), asociate deseori cu hipocalcemie şi creşterea fosfatazei alcaline serice, în absenţa insuficienţei renale sau hiperparatiroidismului (Wedeen şi Batuman, 1983). Este posibilă şi asocierea hipertensiunii arteriale. Evoluţia spre insuficienţă renală cronică este rară la bolnavii expuşi în mod profesional la cadmiu. S-a descris însă un sindrom extrem de grav asociat cu insuficienţă renală şi dureri osoase severe la locuitori din Japonia expuşi intoxicaţiei cu cadmiu prin contaminarea cu poluanţi industriali a orezului şi apei (boala *itai-itai byo* sau *ouch-ouch*).

Ca *tratament* este recomandabilă aceeaşi terapie ca în intoxicaţia cu plumb (acid ascorbic şi fosfat de calciu) (Maruna, 1984).

b) Uropatii obstructive cronice

Uropatia obstructivă cronică poate fi legată de o obstrucţie intrarenală (vezi subcapitolul „Uropatia obstructivă acută"), cît şi de obstrucţia extrarenală prin formare de calculi urici şi oxalici sau prin fibroza retroperitoneală (Kjellstrand şi colab., 1974).

Fibroza retroperitoneală poate surveni uneori la pacienţii care utilizează un timp mai îndelungat anumite medicamente, cum ar fi Methisergidul şi, mai rar, alte droguri (ergotamina, dihidroergotamina şi hidralazina) (Jones şi colab., 1970). În aceste cazuri se produce o obstrucţie progresivă a ureterelor care poate interesa şi sistemul pielocaliceal.

c) Nefropatii glomerulare cronice de origine toxică

Diverse medicamente cît şi unele substanţe chimice pot fi cauza unor nefropatii glomerulare cronice (tabelul 7.4).

Afectarea glomerulară apare la cîteva săptămîni, luni sau chiar ani de la expunerea la toxic sau medicament şi nu pare să fie legată de doză.

Scanned with OKEN Scanner

Patogeneza ar putea fi explicată prin efectele toxice directe asupra glomerulilor sau tubilor renali sau prin mecanism imun.

Se consideră că mecanismul patogenetic dominant este legat de depunerea de complexe imune toxice la nivelul glomerulilor. Complexele imune s-ar produce în urma alterării anumitor proteine tisulare care stimulează producţia de autoanticorpi. Acest mecanism este discutat mai ales în legătură cu intoxicaţia cu compuşi organici sau anorganici ai metalelor grele şi cu penicilamină (Glassock, 1979).

Tabelul 7.4

Substanţe chimice şi medicamentoase care pot cauza nefropatii glomerulare cronice

— Metale grele şi compuşii lor (mercur, plumb, aur, bismut, taliu, cadmiu şi argint)	— Amfetamine
— Solvenţi organici şi hidrocarburi (benzină, vopsele)	— Puromicină
— Pesticide	— Sulfamide
— Insecticide	— Tolbutamidă
— Detergenţi	— Fenindion
— Perclorat	— Colchicină
— Anticonvulsivante (trimetadion şi parametadion)	— Corticosteroizi
— D-penicilamină	— Metimazol
— Probenecid	— Alopurinol
	— Fenilbutazonă
	— Heroină

S-a sugerat că unele droguri (de exemplu sărurile de aur şi penicilamina) pot produce o leziune tubulară directă, iar tubii alteraţi ar putea elibera un antigen autolog care, la rîndul său, activează formarea de complexe imune. Totuşi, antigenul autolog nu a putut fi încă demonstrat (Cheigh, 1981).

Tabloul clinic al nefropatiilor glomerulare cronice de natură toxică este foarte variat, traducîndu-se prin proteinurie izolată, sindrom nefritic cronic sau sindrom nefrotic.

În ceea ce priveşte forma histologică, substratul lezional poate fi divers : leziuni minime, segmentare şi focale, membranoase şi proliferative difuze.

Deşi acelaşi agent toxic poate duce la leziuni glomerulare diverse, totuşi predomină anumite tipuri histologice (tabelul 7.5).

Sindromul nefrotic poate să fie moderat şi tranzitoriu sau, dimpotrivă, sever şi progresiv. De obicei, funcţia renală este păstrată, coexistînd cu manifestări extrarenale care sugerează o reacţie toxică (eritem cutanat, eozinofilie şi altele). Sindromul nefrotic regresează sau dispare după îndepărtarea toxicului sau medicamentului cauzal, dar în unele cazuri poate persista timp mai îndelungat o proteinurie uşoară sau redusă.

Evoluţia este de obicei favorabilă dacă se suspendă acţiunea toxicului şi, doar în rare cazuri, duce la cronicizare şi insuficienţă renală cronică terminală.

Scanned with OKEN Scanner

Unele nefropatii glomerulare toxice prezintă anumite particularități, în funcție de agentul lor cauzal.

• *Mercurul*, administrat sub formă de compuşi organici sau anorganici, poate da atît proteinurie cît şi sindrom nefrotic. Substratul histologic este reprezentat de leziuni membranoase şi proliferative (Kimbumamusoke şi colab., 1974).

Tabelul 7.5

Tipuri histologice de leziuni glomerulare toxice şi substanțele medicamentoase care le generează (după Cheigh, 1981)

Tipul proliferativ	
— Heroină	— Penicilină
— Metamfetamină	— Sulfamide
— Penicilamină	
Tipul membranos	
— Colchicină	— Săruri de mercur
— Săruri de aur	— Penicilamină
Tipul cu hialinoză segmentară şi focală	
— Corticosteroizi	
— Heroină	
— Puromicină	
Tipul cu leziuni minime	
— Parametadion	— Trimetadion
— Puromicină	— Metimazol

Este bine cunoscută posibilitatea apariției sindromului nefrotic după utilizarea diureticelor mercuriale în tratamentul insuficienței cardiace congestive.

Manifestarea clinicobiologică a nefropatiei ar putea fi explicată prin modalitatea de expunere la toxic: o agresiune mai importantă pe timp scurt duce la instalarea insuficienței renale acute prin necroză tubulară acută, în timp ce o expunere cronică, dar la doze mai mici, duce la proteinurie şi sindrom nefrotic.

• *Aurul*, sub forma compuşilor administrați în poliartrita reumatoidă, poate duce la complicații renale, traduse prin proteinurie şi sindrom nefrotic, avînd frecvent ca substrat o glomerulopatie membranoasă (vezi subcapitolul „Rinichiul în poliartrita reumatoidă").

• *Bismutul*, sub forma sărurilor folosite în tratamentul luesului, poate da sindrom nefrotic cu insuficiență renală progresivă şi evoluție spre deces. Sub forma compuşilor hidrosolubili, bismutul poate produce şi leziuni tubulare proximale.

Tratamentul cu dimercaprol (BAL) poate da unele rezultate.

• *Taliul* ingerat accidental poate duce la hematurie şi glomerulonefrită. Intoxicația poate fi fatală cînd doza depăşeşte 1 g.

Scanned with OKEN Scanner

• *Anticonvulsivantele* pot duce la instalarea sindromului nefrotic, chiar după cîţiva ani de utilizare,

• *D-penicilamina* utilizată în boala Wilson, sclerodermie, artrita reumatoidă şi intoxicaţia cu plumb poate produce atingere glomerulară manifestată prin proteinurie sau sindrom nefrotic, a căror frecvenţă ar fi de 20% din pacienţii cu poliartrită reumatoidă trataţi cu acest medicament (Day şi Golding, 1974).

• Deşi nu se mai utilizează clinic, aminonucleotidul de *puromicină* este folosit experimental pentru producerea proteinuriei şi sindromului nefrotic.

• Abuzul de *heroină*, în caz de utilizare prelungită, poate duce la proteinurie şi sindrom nefrotic, avînd o evoluţie progresivă spre insuficienţă renală cronică în decurs de cîteva luni sau ani. De obicei predomină la bărbaţii tineri (8 : 1 faţă de femei). IgM serică poate fi crescută, complementul seric este în mod obişnuit normal, iar substratul histologic este divers. Predomină însă o glomerulopatie cu hialinoză segmentară şi focală asociată cu leziuni tubulointerstiţiale cronice.

Tratamentul nefropatiilor glomerulare cronice de origine toxică se bazează, în primul rînd, pe suspendarea expunerii la acţiunea toxicului şi pe măsuri simptomatice, corticoterapia fiind în general ineficientă.

C. NEFROPATII TOXICE GENERATOARE DE TULBURĂRI HIDROELECTROLITICE ŞI ACIDOBAZICE

În cursul administrării unor medicamente sau în urma acţiunii unor toxice pot apărea grade variate de dezechilibre hidrice, electrolitice sau acidobaizce al căror mecanism de producere este foarte divers.

Majoritatea acestor tulburări sînt reversibile odată cu întreruperea agentului cauzal şi de obicei nu se asociază cu leziuni histologice renale. În unele cazuri însă, ele pot fi destul de severe, necesitînd un tratament de urgenţă. Din acest motiv, cunoaşterea acestor efecte este importantă pentru a le putea preveni prin monitorizarea stării hidroelectrolitice şi acidobazice.

Unele medicamente au proprietatea de a favoriza retenţia hidrică, fie prin creşterea efectului hormonului antidiuretic hipofizar (ADH) asupra tubilor renali, fie prin creşterea eliberării de ADH la nivelul hipofizei, ducînd la hiponatriemie. Dimpotrivă, alte medicamente, în afară de diuretice, pot produce creşterea diurezei, fie o diureză moderat crescută, fie un sindrom poliuric refractar la ADH (tabelul 7.6).

Etanolul, fenitoina, naloxanul pot produce chiar un diabet insipid central tranzitoriu. O stare reversibilă de diabet insipid nefrogenic ADH-independent poate fi cauzată de unele medicamente, cum ar fi litiul, metoxifluranul sau demeclociclina (Singer şi Forrest, 1976; Hansen şi colab., 1982; Borrero şi colab., 1983; Abramov şi Cogan, 1984).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.6

Agenţi care pot modifica excreţia renală a apei (Cheig, 1981)

Determină retenţie hidrică:	Determină creşterea diurezei:
Agenţi hipoglicemianţi	Etanol } ADH-dependente
Clorpropamid	Litiu } ADH-dependente
Tolbutamid	Fenitoin } ADH-dependente
Biguanide	Difenilhidantoin
(Fenformin şi Metformin)	Demeclociclin
Agenţi citotoxici	Acetohexamin
Vincristină	Maloxon hidroclorid
Ciclofosfamidă	Tolazomid
Agenţi analgezici	Propoxifen
Acetaminofen	Colchicină
Aspirină	Vinblastină
Indometacină	Metoxifluran
Agenţi diverşi	Gliburide
Carbamazepin	Prolactină
Clofibrat	Norepinefrină
Vasopresină	Amfotericină B
Ocitocină	Gentamicină
Morfină	
Nicotină	
Barbiturice	
Diazoxid	
Salicilat	
Minoxidil	
Tioridazin	

Tratamentul prelungit cu litiu poate duce la atrofie tubulară, fibroză interstiţială şi scleroză glomerulară. Cele mai cunoscute sînt însă tulburările funcţionale ale tubului distal (Battle şi colab., 1982).

Unele droguri pot produce hipo- sau hiperkaliemie, influenţînd balanţa metabolică a potasiului fie pe cale externă, modificînd K^+ total din organism), fie pe cale internă (prin redistribuirea K^+ între compartimentele intra- şi extracelular (tabelul 7.7).

Tabelul 7.7

Agenţi care pot produce hiper- sau hipokaliemie

Hiperkaliemie	*Hipokaliemie*
Săruri de potasiu (KCl = 12 mEq = 480 mg K/g)	Diuretice (tiazide, furosemid, acid etacrinic, acetazolamidă, clortalidon)
Penicilină G potasică (1,7 mEq $K^+/10^6$ U)	Carbenicilină
Aminoacizi în perfuzie (arginină, lizină, ornitină)	Penicilină
Spironolactonă	Polistiren sulfonat
Triamteren	Insulină
Intoxicaţie digitalică	Bicarbonat de sodiu
Propanolol	Amfotericină B
	Intoxicaţie salicilică
	Corticosteroizi

Numeroase substanţe toxice sau medicamentoase pot produce diverse grade de tulburare a echilibrului acidobazic (Porter, 1984).

Mecanismul implicat poate fi divers, fie pe cale directă (adaosul de protoni din structura drogului), fie pe cale indirectă (alterarea distribuţiei protonilor) cu modificarea metabolismului energetic sau afectarea funcţiei tubulare renale (tabelul 7.8).

Tabelul 7.8

Agenţi care pot produce dezechilibru acidobazic

Acidoză	*Alcaloză*
* *Prin mecanisme renale*	Diuretice
Acetazolamidă	Tiazide
Amfotericină B	Furosemid
Tetraciclină alterată	Acid etacrinic
Paraldehidă	Mineralocorticoizi
	Lemn dulce
* *Prin mecanisme extrarenale*	Carbenicilină
Aminoacizi în perfuzie (arginină, lizină)	Penicilină
Acid ascorbic	Bicarbonat de sodiu
Clorură de amoniu	
Acid clorhidric	
Colestiramină	
Acid salicilic	
Fenformin	
Acid nalidixic	
Paraldehidă	
Nitroprusiat de sodiu	

În majoritatea cazurilor suspendarea agentului cauzal este suficientă pentru a normaliza dezechilibrul acidobazic. Există însă forme acute şi severe de acidoză metabolică, care necesită tratament prompt şi agresiv pentru restabilirea pH-ului plasmatic (de exemplu, în cazul intoxicaţiei cu salicilat sau al acidozei lactice produse de fenformină).

Bibliografie

ABRAMAN P., HARKONEN S., KJELLSTRAND C., *Contrast nephropathy*, în: *Textbook of nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. 1, Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, p. 6205.

ABRAMOV A., COGAN E., *Role of lithium — ADH interaction in lithium-induced polyuria*, în: *Advances in Nephrology* (Bach J. F., Crosnier J., Funck-Brentano J.-L., Grünfeld J.-P. eds.), Year Book Medical Publ., Chicago, 1984, vol. 13, p. 29.

ALEXANDER R. D., BERKES S. L., ABUELO G., *Contrast-media-induced oliguric renal failure*, Arch. Intern. Med., 1978, *138*, 381.

ANDERSON R. J., GAMBERTOGLIO J. G., SCHRIER R. W., *Clinical use of drugs in renal failure*, Charles Thomas, Springfield, 1976, p. 3.

ANDERSON R. J., LINAS S. L., BERNS A. S., HENRICH W. L., MILLER T. R., GABOW P. A., SCHRIER R. W., *Non-oliguric acute renal failure*, New Engl. J. Med., 1977, *296*, 1134.

ANSARI Z., BALDWIN D. S., *Acute renal failure due to radiocontrast agents*, Nephron, 1976, *17*, 28.

Scanned with OKEN Scanner

GLASSOCK R. G., *Clinical features of immunologic glomerular disease*, în : *Immunologic Mechanisms of Renal Disese* (Wilson C. B., Brenner B. M., Stein G. H., eds.), Churchill Livingstone, New York, 1979, p. 255.

GONICK H. C., *Nephropathies of heavy metal intoxication*, în : *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. 1, Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, p 6,184.

HAMBURGER J., *The kidney in chronic lead, cadmium and mercury poisoning*, în : *Nephrology* (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J.-P., eds.), John Wiley and Sons, New York, 1979, p. 837.

HANSEN H. E., PEDERSEN E. B., ORSKOV H., VETERGAARD P., AMDISEN A., SCHOU M., *Plasma arginine-vasopressin renal-concentrating ability and lithium excretion and long-term lithium treatment*, Nephron, 1982, *32*, 125.

JONES J. H., ROSS E. J., MATZ L. R., EDWARDS D., DAVIER D. R., *Retroperitoneal fibrosis*, Amer. J. Med., 1970, *48*, 203.

KALOWSKI S., NANRA R. S., MATHEW T. H., KINCAID-SMITH P., *Deterioration in renal function in association with Cotrimoxazole therapy*, Lancet, 1973, *1*, 394.

KIMBUMAMUSOKE J. W., DAVIES D. R., HUH M. S. K., *Membranous nephropathy due to skin-lightening cream*, Brit. Med. J., 1974, *2*, 646.

KINCAID-SMITH P., *Analgesic nephropathy*, Kidney Int., 1978, *13*, 1.

KJELLSTRAND C. M., CAMBEL D. C., von HARTITZSCH B., BUSEL-MEIER T. J., *Hyperuricemic acute renal failure*, Arch. Intern. Med., 1974, *133*, 349.

KOVNAR P., LABOVITZ E., LEVISON S. P., *Antibiotics and the kidney*, Med. Clin. North. Amer., 1973, *57*, 1045.

LAGRUE G., *Hydrocarbon exposure and chronic glomerulonephritis*, Lancet, 1976, *1*, 1191.

LANE A. Z, WRIGHT G. E., BLAIR D. C., *Citotoxicity and nephrotoxicity of amikacin*, Amer. J. Med., 1977, *62*, 911.

LEE P., CRUTCH E. R., MORRISON R. B., *Doxycyline : studies in normal subjects and patients with renal failure*, New. Z. Med. J., 1972, *75*, 355.

MAHER J. F., NOLPH K. D., BRYAN C. V., GRIM C. E., *Etiology and distribution of renal disease in Central Missouri*, Mo. Med., 1972, *69*, 799.

MANASIA M., SPÂNU C., PAŢIU I. M., VLĂDUŢIU D., FLORESCU P., OLINICI C. D., *Insuficienţă renală acută după intoxicaţia accidentală cu etilenglicol (antigel)*, Viaţa Med., 1984, *31*, 401.

MARUNA R. F. L., *Hohe Bleibelastung*, Med. Tribune, 1984, *19*, 40, 4.

MAZZE R. I., TRUDELL M. R., COUSINS M. G., *Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction. Clinical correlation in man*, Anesthesiology, 1971, *35*, 247.

MĂNESCU N., *Nefrotoxicitatea medicamentoasă şi aplicarea antibioticelor în bolile renale*, în : *Nefrologie clinică* (sub red. Zosin C. şi colab.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1979, p. 560.

MĂNESCU N., GLUHOVSCHI G., GOLEA O., NICOLCIOIU M., SCHWARZKOP F A., ZOSIN C., *Akutes Nierenversagennach Rifampicin*, Münch. med. Wschr., 1974, *116*, 2161.

MĂNESCU N., DUMITRU ST., GLUHOVSCHI G., GOLEA O., NICOLCIOIU M., SCHWARZKOP F.A., BERCOVICI L., HOŢA F., HOBORCA A., ZOSIN C., *Accidente renale după rifampicină*, Pneumoftiziologia, 1975, *24*, 35.

McCREDIE M., STEWART J. H., FORD J. M., MACLENNAN R. A., *Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women*, Brit. J. Urol., 1983, *55*, 220.

MIGNON F., LEROUX-ROBERT C., RICHET G., *Les anuries d'origine toxique et médicamenteuse*, Rev. Prat., 1969, *19*, 1679.

MUDGE G. E., *Uricosuric action of cholecystographic agents. A possible factor in nephrotoxicity*, New Engl. J. Med., 1971, *284*, 929.

NANRA R. S., *Analgesic-associated nephropathy*, în : *Textbook of Nephropathy* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. 1., Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, p. 6195.

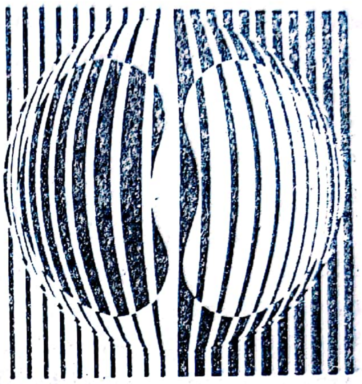
NANRA R. S., STUART-TAYLOR J., DE LEON A. H., WHITE K. H., *Analgesic nephropathy: etiology, clinical syndrome and clinico-pathologic correlation in Australia*, Kidney Int., 1978, *13*, 79.

PASTERNAK B. R., STEPHENS B. G., *Reversible nephrotoxicity associated with cephalothin therapy*, Arch. Intern. Med., 1975, *135*, 599.

PENGLOAN J., de GROC F., MOREAU J.-F., ROULEAU PH., PERRIER M., BAGROS PH., *Insuffisance rénale aiguë après urographie par voie veineuse*, Nouv. Presse Med., 1980, *9*, 2151.

Capitolul 8

RINICHIUL



în bolile hepatice

Bolile hepatice se însoţesc frecvent de alteraţii morfofuncţionale renale şi ale metabolismului hidroelectrolitic. Aceste complicaţii din cursul hepatopatiilor sînt diverse. Unele pot avea o semnificaţie clinică redusă, în timp ce altele pot reprezenta tulburări severe care necesită o terapie de urgenţă. Cele mai bine cunoscute sînt anomaliile renale din ciroza hepatică. Leziuni similare au fost însă descrise şi în hepatita cronică, afecţiunile biliare, cancerul hepatic ş.a.

Deşi afectarea renală în cursul bolilor hepatice este încă mult discutată, pentru practica medicală pare să fie utilă clasificarea prezentată în tabelul 8.1.

A. TULBURAREA REGLĂRII RENALE A SODIULUI

În cursul cirozei hepatice există o tendinţă manifestă de retenţie a clorurii de sodiu, încît uneori sodiul lipseşte practic din urină. Drept consecinţă apare o acumulare excesivă de lichid extracelular care ulterior se manifestă clinic prin edem şi ascită. Creşterea în greutate şi ascita au tendinţa de a progresa atîta vreme cît ingestia alimentară de sodiu depăşeşte excreţia maximă a sodiului urinar.

Tabelul 8.1

Anomalii renale ce pot surveni în bolile hepatice
(după Epstein, 1984)

Tulburarea reglării renale a sodiului
Tulburarea reglării renale a apei
Tulburarea acidifierii renale
Sindromul hepatorenal
Insuficienţa renală acută (prin necroză tubulară acută sau nefropatie vasomotoare acută)
Nefropatiile glomerulare
Vasculita sistemică cu afectare renală

Severitatea retenţiei renale de sodiu în ciroza hepatică este variabilă şi nu există o relaţie strictă între anomaliile reglării renale a sodiului şi decompensarea hepatică (Buligescu, 1981). Trebuie subliniat că anomalia excretoare renală iniţială care duce la retenţie hidrică este mai curînd tulburarea excreţiei sodiului decît a excreţiei apei. Numeroşi pacienţi care reţin sodiul şi au ascită şi edeme excretă un volum mare de urină diluată dacă ingeră cantităţi excesive de apă fără sodiu. În timp ce retenţia renală

Scanned with OKEN Scanner

de sodiu este în mod obişnuit observată în ciroza alcoolică, ciroza biliară primitivă nu se însoţeşte întotdeauna de această anomalie (Epstein, 1982).

Mecanismele care duc la tulburarea homeostaziei sodiului în ciroză sînt complexe şi încă controversate. Pot fi schematizate două ipoteze:

* Retenţia renală a sodiului ar putea fi *secundară* diminuării volumului plasmatic „efectiv". În cursul cirozei, alteraţiile morfologice hepatice favorizează formarea unei cantităţi excesive de limfă care depăşeşte capacitatea de drenaj a canalului toracic şi duce la acumularea de lichid în spaţiul peritoneal. Se produce astfel micşorarea volumului plasmatic circulant. Deşi volumul plasmatic „total" poate fi crescut, volumul plasmatic „efectiv" (care stimulează volum-receptorii) este scăzut, declanşînd astfel creşterea reabsorbţiei de sodiu şi apă la nivelul tubului renal.

* Retenţia renală excesivă de sodiu poate reprezenta fenomenul *iniţial* care precede formarea ascitei. Este posibil ca cele două ipoteze să nu se excludă în totalitate una pe cealaltă. Retenţia anormală de sodiu din ciroza hepatică este un fenomen complex în care diverşi factori participă în grad variabil în raport cu stadiul evolutiv al afectării hepatice. Astfel, defectul primar al excreţiei renale a sodiului poate avea un rol mai important în stadiile precoce ale cirozei, în timp ce diminuarea volumului plasmatic „efectiv" ar putea constitui factorul determinant principal în stadiul de decompensare cu ascită (Conn, 1973; Cohn, 1976).

Anomalia renală care duce la retenţia sodiului a fost explicată prin diminuarea filtraţiei glomerulare. Într-adevăr, filtraţia glomerulară este frecvent diminuată la bolnavi cu boli hepatice avansate, dar retenţia de sodiu poate apărea chiar în prezenţa unei filtraţii glomerulare normale sau crescute. Studii recente arată că retenţia renală de sodiu din ciroză este datorată în primul rînd creşterii reabsorbţiei tubulare a sodiului la nivelul tubului contort proximal şi, într-o măsură mai redusă, la nivelul tubului contort distal.

Factorii incriminaţi în creşterea reabsorbţiei tubulare a sodiului în ciroză sînt multipli (Epstein, 1982, 1984): hiperaldosteronismul; modificările distribuţiei intrarenale a fluxului sanguin; creşterea activităţii sistemului nervos simpatic; alterări în eliberarea endogenă a prostaglandinelor renale; modificări ale sistemului kalicreină-kinină; intervenţia unui factor natriuretic umoral; intervenţia peptidului vasoactiv intestinal (VIP).

Dintre aceşti factori, este mai bine dovedit rolul hiperaldosteronismului, al redistribuţiei fluxului sanguin renal şi al creşterii activităţii sistemului nervos simpatic, în timp ce semnificaţia celorlalţi factori nu este încă definitiv stabilită.

B. TULBURAREA REGLĂRII RENALE A APEI

În cursul cirozelor hepatice survine frecvent o alterare a capacităţii de diluţie a rinichiului care se traduce deseori prin hiponatriemie. Această anomalie ar putea reflecta gravitatea bolii hepatice, deşi nu este în corelaţie directă cu caracterele clinice specifice ale acesteia (icterul şi ascita).

Mecanismele care duc la modificarea renală a secreției apei nu sînt încă bine precizate. Pot interveni (Vaamonde, 1982):

— creșterea activității hormonului antidiuretic hipofizar;

— diminuarea cantității fluidului filtrat, oferită segmentelor de diluție ale nefronului;

— creșterea retrodifuziunii apei la nivelul segmentelor distale ale nefronului, prin hipertonia din capilarele peritubulare, independentă de acțiunea ADH-ului.

C. TULBURAREA ACIDIFIERII RENALE

La numeroși bolnavi cu afecțiuni hepatice cronice se pot constata tulburări ale capacității renale de acidifiere. Se observă o *acidoză tubulară renală distală* de tip complet sau incomplet (vezi capitolul 11), în special în hepatopatiile autoimune (de exemplu, în ciroza biliară primitivă).

Mecanismul instalării acidozei tubulare renale distale este cunoscut. În hepatita cronică activă sau în ciroza biliară primitivă poate fi o manifestare autoimună sistemică, dar intervin probabil și factori hemodinamici (scăderea fluxului sanguin renal și redistribuția spre nefronii juxtamedulari). Cea mai mare incidență a acidozei tubulare distale s-a evidențiat în ciroza alcoolică și, mai rar, în cirozele de altă etiologie (Carregaro și colab., 1981).

În ciroza alcoolică se întîlnește rareori o *acidoză hipercloremică sistemică* de formă completă. Aceasta poate fi legată în parte de excreția mai scăzută a creatininei și fosfatului, ca urmare a ingestiei proteice reduse și a diminuării masei musculare (Battle, 1983).

În afecțiunile hepatice, acidoza tubulară renală distală se poate asocia cu manifestări multiple: nefrolitiază, nefrocalcinoză, osteomalacie și depleție de potasiu. Acidoza ar putea interveni și în creșterea susceptibilității bolnavilor la encefalopatie hepatică, favorizînd devierea amoniacului în sînge, datorită pH-ului alcalin și al urinii (Cohn, 1976).

D. SINDROMUL HEPATORENAL

În cursul bolilor hepatobiliare survin frecvent diverse manifestări de insuficiență renală acută. Unele din aceste cazuri pot reprezenta forme clasice ale insuficienței renale acute. Pacienții cu ciroză hepatică pot dezvolta însă și o formă particulară de insuficiență renală care a fost denumită „sindrom hepatorenal" și a cărui cauză nu a fost încă elucidată (Fiaschi, 1979).

Sindromul hepatorenal (SHR) poate fi definit drept o insuficiență renală oligurică progresivă care survine în absența semnelor clinice, biologice sau morfopatologice ale altor cauze de insuficiență renală. Incidența

SHR în ciroza hepatică terminală este între 18 şi 44% (Arroyo şi colab., 1979; Papper, 1980).

Patogeneză. Numeroase date sprijină concepţia după care insuficienţa renală din SHR este de natură funcţională. Într-adevăr, cu toată tulburarea severă a funcţiei renale nu se găsesc modificări morfopatologice sau acestea sînt minime şi nesemnificative. Pe de altă parte, integritatea funcţională tubulară este menţinută în timpul insuficienţei renale, fapt dovedit de păstrarea relativ nealterată a capacităţii de reabsorbţie şi a capacităţii de concentraţie. În plus, s-a dovedit că rinichii transplantaţi de la pacienţi cu SHR sînt capabili să-şi reia funcţia normală.

Mecanismul precis al tulburării funcţionale care duce la SHR nu este însă precizat. Este dovedit că există o hipoperfuzie renală cu ischemie predominant corticală. Factorii implicaţi în această tulburare a hemodinamicii renale pot fi multipli: sistemul renină-angiotensină; creşterea activităţii sistemului nervos simpatic; alterări ale eliberării endogene de prostaglandine (PGE) renale; modificări ale sistemului kalicreină-kinină; intervenţia peptidului intestinal vasoactiv (VIP); acţiunea unor endotoxine.

Este dovedit că la pacienţii cu ciroză hepatică decompensată cu sau fără SHR există frecvent o creştere a activităţii reninei plasmatice. Aceasta este legată atît de diminuarea inactivării hepatice a reninei, cît şi de creşterea secreţiei renale a acesteia.

Dezvoltarea ascitei ar putea avea un rol important în patogeneza SHR, dar s-a dovedit că îndepărtarea lichidului de ascită nu prelungeşte durata de supravieţuire a acestor bolnavi.

Rolul celorlalţi factori patogenetici menţionaţi este mai puţin bine precizat.

Tabloul clinicobiologic şi evoluţia SHR sînt variabile. SHR survine de obicei la bolnavi cu ciroză alcoolică, decompensată cu ascită, icter şi encefalopatie, dar poate apărea şi în alte tipuri de ciroză, ca şi în cancerul hepatic (Omata şi colab., 1979) sau după rezecţie hepatică parţială, hepatită acută fulminantă sau degenerescenţă gravă a ficatului în sarcină (Wilkinson şi Williams, 1979). Caracteristica principală a SHR este reprezentată de *insuficienţa renală* care se poate dezvolta cu mare rapiditate, putînd surveni şi la bolnavi la care filtraţia glomerulară şi capacitatea de concentraţie erau normale chiar cu cîteva zile înainte de debutul azotemiei (Martini, 1975; Papper, 1980).

Debutul SHR poate fi legat uneori de anumiţi factori declanşatori care se asociază cu diminuarea volumului sanguin efectiv (paracenteză abdominală, tratament diuretic energic, infecţii, hemoragie gastrointestinală), dar poate surveni şi în absenţa oricărui factor aparent.

În general, SHR survine la bolnavi cu ascită masivă şi alte semne de hipertensiune portală şi, mai rar, la pacienţi care au doar manifestări reduse de disfuncţie hepatică.

Gradul icterului este extrem de variabil, iar insuficienţa renală poate surveni chiar atunci cînd bilirubina este în scădere. În majoritatea cazurilor există o hipotensiune arterială moderată.

Volumul urinar este redus, sub 700—800 ml/24 de ore, deseori existînd oligurie (sub 500 ml/zi); anuria este rar întîlnită. Creatinina serică

şi ureea sanguină sînt crescute, fără a ajunge decît rareori la valorile ridicate din insuficienţa renală terminală datorită unor nefropatii primare. Filtraţia glomerulară este marcat redusă ca şi fluxul plasmatic renal, iar fracţia de filtrare este fie normală, fie scăzută (Papper, 1978; 1980).

Urina este de obicei acidă (pH sub 5,3, datorită unei forme uşoare de acidoză tubulară distală). Relativ frecvent există proteinurie redusă, cilindri granulari şi hematurie microscopică. Uneori sedimentul urinar este normal, cu toată deteriorarea progresivă a funcţiei renale (Fang, 1983).

Tabelul 8.2

Diagnosticul diferenţial între sindromul hepatorenal (SHR) şi necroza tubulară acută (NTA)

(după Fiaschi, 1979, şi Vesin, 1979)

Element de diagnostic	Parametru	SHR	NTA
Urina	volum	500—700 ml/zi	500 ml/zi
	osmolalitate	$U_{osm}/P_{osm} < 1,5$	$U_{osm}/P_{osm} > 1$
	U_{Na^+}	<10 mEq/zi	>40 mEq/zi
	sediment	negativ	patologic
Ureea sanguină		<100 mg%	> 150 mg%
Creatininemia		Creştere tardivă şi progresivă	Creştere precoce şi marcată
Hipotensiune arterială		Terminală	Precoce
Funcţia hepatică		Alterată	Deseori normală
Ascita		Prezentă	De obicei nedecelabilă
Encefalopatia		Deseori manifestă	De obicei absentă
Evoluţia		Lentă	Rapidă

Concentraţia sodiului urinar este extrem de scăzută, urina fiind practic lipsită de acest oligoelement (sub 10 mEq de sodiu la litru). Excreţia fracţională a sodiului este sub 1%. În rare cazuri, concentraţia sodiului urinar poate ajunge la 20—30 mEq/l. Concentraţia urinii poate fi iniţial crescută, dar scade ulterior, osmolalitatea urinară fiind, în perioda oligurică, între 500 şi 700 mOsm/kg.

Pe măsura evoluţiei clinice a SHR, excreţia sodiului urinar poate creşte, iar osmolalitatea urinară să se apropie de izotonicitate (Manasia, 1982; Manasia şi Vlăduţiu, 1982).

Diagnosticul diferenţial între SHR şi necroza tubulară acută se face pe baza criteriilor prezentate în tabelul 8.2.

Evoluţie şi prognostic. SHR are o evoluţie foarte gravă fiind rareori spontan reversibil (Fiaschi, 1979). Majoritatea bolnavilor decedează în cîteva săptămîni de la debutul azotemiei. Un procent de 5—10% din cazuri pot supravieţui timp de mai multe luni cu azotemie moderată (Brad şi colab., 1977; Fang, 1983; Epstein, 1984). La bolnavii cu insuficienţă renală avansată supravieţuirea este posibilă, dar extrem de rară.

Moartea se produce de obicei în cîteva săptămîni prin complicaţii ale insuficienţei hepatice, hemoragie gastrointestinală sau infecţii şi nu prin insuficienţă renală (Arroyo şi colab., 1979).

Tratament. Nu există încă un tratament specific și eficace al SHR, în practică aplicîndu-se doar o terapie empirică și simptomatică. De aceea este deosebit de important *tratamentul preventiv* care constă în evitarea factorilor ce pot precipita apariția SHR la bolnavii cu afecțiuni hepatice severe: repausul la pat și reducerea ingestiei de sare și apă; utilizarea judicioasă a diureticelor; evitarea paracentezelor largi; tratamentul energic al hemoragiilor gastrointestinale; combaterea promptă a infecției; corectarea tulburărilor hidroelectrolitice; asigurarea unei nutriții adecvate; evitarea barbituricelor sau a sedativelor; corectarea dismicrobismului intestinal.

Un rol esențial îl joacă depistarea și corectarea eventualelor cauze extrarenale ale azotemiei: hipovolemia, insuficiența cardiacă, obstrucția și infecția tractului urinar, precum și nefrotoxicitatea medicamentoasă. Trebuie de asemenea exclus diagnosticul de necroză tubulară acută deoarece astfel de bolnavi se pot vindeca dacă sînt supuși terapiei prin dializă. Tratamentul SHR se va baza pe restricția bine controlată a ingestiei de sodiu și apă.

S-au încercat diverse metode terapeutice a căror valoare nu a fost încă confirmată în practică. Astfel, expansiunea volumului lichidian prin soluții coloidale (manitol) sau de cristaloizi duc doar la o ameliorare tranzitorie a hemodinamicii și funcției renale, fără o ameliorare semnificativă a prognosticului. Aceleași rezultate s-au obținut și prin reperfuzarea lichidului de ascită după concentrarea acestuia. Utilizarea unor agenți farmacologici cu acțiune vasoactivă nu a dat rezultate sigure (acetilcolina, aminofilina, dopamina, izoproterenolul, papaverina, fentolamina prostaglandina A_1).

S-a încercat și aplicarea unui șunt portocav sau peritoneojugular (șunt Le Veen), dar rezultatele nu pot fi încă evaluate.

La pacienții cu azotemie marcată, s-a aplicat dializa și hemoperfuzia, însă ameliorarea este tranzitorie. Transplantarea renală este încă în stadiul experimental clinic.

E. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Incidența insuficienței renale acute la bolnavii cu ciroză hepatică este mai frecvent legată de o necroză tubulară acută decît de un sindrom hepatorenal.

Necroza tubulară acută la cirotici poate fi declanșată de hipotensiunea arterială, sindromul hemoragic, infecții, diverse tulburări metabolice și de icter.

În afară de ciroză, necroza tubulară acută poate surveni după intervenții chirurgicale pentru icter obstructiv, fiind mai frecventă în aceste cazuri decît după alte intervenții chirurgicale la bolnavi fără icter. Se pare că riscul de necroză tubulară este cu atît mai mare cu cît icterul este mai sever, iar date experimentale sugerează că predispoziția la necroză tubulară acută ar putea fi în relație cu concentrația serică a bilirubinei

conjugate care face rinichiul mai sensibil la stimulii vasoconstrictori și la ischemia consecutivă (Papper, 1978, 1980; Better, 1980).

Alt tip de insuficiență renală acută care poate surveni la cirotici este legat de *administrarea diureticelor*.

Chiar la bolnavii tratați cu doze relativ mici de diuretice care economisesc potasiu (Triamteren sau Spironolactonă), asociate cu doze mici de Furosemid, azotemia a survenit la 26% din cazuri (Epstein, 1984). La acești pacienți se pare că azotemia este consecința unei balanțe lichidiene negative prin depășirea ritmului de mobilizare a lichidului de ascită, dar pot interveni și alți factori. La bolnavii cu azotemie concomitentă administrării terapiei diuretice, se poate găsi o creștere mai marcată a activității reninei plasmatice decît la cei care nu fac retenție azotată. Uneori azotemia produsă de diuretice a putut fi prevenită prin administrarea simultană de betablocante pentru a suprima activitatea reninei plasmatice.

Aceste observații atrag atenția asupra riscurilor potențiale legate de administrarea unor diuretice puternice la cirotici. Terapia inițială a ascitei va trebui să se bazeze pe obținerea unei diureze spontane prin menținerea unei restricții severe a sodiului alimentar (250 mg/24 ore) și, numai în caz de eșec, prin administrarea de diuretice. Scăderea volumului ascitei va trebui să fie lentă și progresivă, deoarece orice diureză care depășește 900 ml/zi la un bolnav cu ascită, dar fără edeme, se face pe seama compartimentului plasmatic și duce la hipovolemie.

Tratamentul diuretic trebuie să tindă la obținerea unei balanțe hidrice negative, de aproximativ 700 ml/zi la bolnavi cu ascită și fără edeme, în timp ce la pacienții edematoși pot fi tolerate pierderi mai mari, de peste 1 000 ml/zi. Aceasta se obține prin administrarea unui diuretic antialdosteronic (Spironolactonă 100—400 mg/zi, Triamteren sau Amilorid). În afară de aceasta, tratamentul diuretic la cirotici poate implica și alte riscuri: hiponatriemie, hipokaliemie, diminuarea filtrației glomerulare și apariția semnelor de encefalopatie.

Paracentezele masive și repetate pot declanșa encefalopatia, hipovolemia și/sau sindromul hepatorenal.

F. NEFROPATIILE GLOMERULARE

La bolnavi cu afecțiuni hepatice pot surveni diverse modificări glomerulare care au fost semnalate, în primul rînd, în ciroza hepatică, precum și în hepatica virală acută și cronică.

Trebuie deosebite glomerulopatiile care apar drept consecință a unei hepatopatii alcoolice de cazurile în care glomerulonefrita este de natură infecțioasă, fiind produsă de AgHBs, și în care atingerea glomerulară poate fi independentă de cea hepatică (Nochy și Druet, 1979; Lagrue, 1979; Slusarczyk și Nowoslawski, 1981).

Morfopatologie. În cursul bolilor hepatice (ciroza hepatică, hepatita virală acută şi cronică) au fost constatate leziuni glomerulare atît proliferative cît şi neproliferative (Berger şi colab., 1978; Eknoyan, 1982). În afară de acestea, leziuni glomerulare semnificative au mai fost descrise în ciroza biliară primitivă şi în ciroza hepatolenticulară (boala Wilson).

Leziunile neproliferative. Glomeruloscleroza hepatică (= glomeruloscleroza cirotică) este o leziune glomerulară neproliferativă şi neinflamatorie care însoţeşte boli hepatice (îndeosebi ciroza) de diverse etiologii.

La microscopul optic unii glomeruli apar de volum normal, iar alţii sînt hipertrofiaţi cu o lărgire a mezangiului şi o creştere a numărului de celule mezangiale (fig. 8.1). Membrana bazală glomerulară periferică este uşor şi parţial îngroşată (fig. 8.2). Nefrocitele tubului contort proximal pot să conţină pigment biliar şi cilindri de bilirubină endotubulari. În unele cazuri, aparatul juxtaglomerular este hipertrofiat. În interstiţiu se pot întîlni leziuni inflamatorii cronice. Vasele nu prezintă modificări semnificative (Berger şi colab., 1978).

În imunofluorescenţă, s-au evidenţiat depozite granulare sau liniare de IgA asociate deseori (66%) cu depuneri de IgG şi/sau IgM (Glassock şi Cohen, 1981) şi uneori prezenţa AgHBs sau AgHBe de-a lungul membranelor bazale glomerulare periferice (Takekoshi şi colab., 1979).

La microscopul electronic s-au evidenţiat modificări ultrastructurale de diferite intensităţi, în raport cu tipul şi stadiul de evoluţie a afectării hepatice. În hepatopatiile acute apar frecvent depozite amorfe subendoteliale de-a lungul membranei bazale periferice şi ocazional particule osmiofile de feritină de 500—1 000 Å situate subendotelial şi în mezangiu. Într-un stadiu mai avansat de evoluţie, apare o creştere marcată a matricei mezangiale, cu depozite de material amorf. La acestea se adaugă cu timpul îngroşarea neregulată şi segmentară a membranei bazale periferice glomerulare. Celulele podocitare apar hipertrofiate, cu fuziunea parcelară a proceselor podocitare (fig. 8.3).

Leziunile proliferative sînt caracterizate printr-o moderată hipercelularitate mezangială, proliferarea endo- şi extracapilară şi interpunere subendotelială a mezangiului, dînd aspectul de glomerulonefrită membranoproliferativă (Morzycka şi Slusarczyk, 1979).

Diagnosticul diferenţial histologic trebuie făcut în primul rînd cu leziunile difuze din glomeruloscleroza diabetică şi cu alte nefropatii (glomerulonefritele membranoproliferativă şi membranoasă) care pot să se dezvolte ca o sechelă a hepatitei virale.

Patogeneza leziunilor glomerulare nu este bine precizată. Este probabil vorba de o patogeneză prin complexe imune, în care ar putea fi direct responsabil AgHBs (Levy şi Kleinknecht, 1980; Glassock şi Cohen, 1981). Ar putea interveni deficitul funcţiei de epurare hepatică a antigenelor de origine intestinală, ceea ce ar explica predominanţa de IgA în depozitele imune mezangiale şi subendoteliale, ca şi depozitarea de complexe imune circulante (Glassock, 1979; Wilson şi colab., 1979; Thomas, 1981; Slusarczyk şi Nowoslawski, 1981).

Tablou clinicobiologic. În *ciroza hepatică* asociată cu glomeruloscleroza hepatică, pot lipsi orice fel de anomalii urinare, dar uneori se pot evidenţia proteinurie uşoară şi hematurie microscopică, izolate sau asociate (Papper şi Vaamonde, 1971).

În cazurile cu proliferare endocapilară, tabloul clinic poate fi similar cu acela al unei glomerulonefrite acute. La cei cu leziuni membranoproliferative, anomaliile urinare pot lipsi sau poate surveni proteinurie şi/sau hematurie microscopică. În alte cazuri tabloul anatomoclinic este acela al nefropatiei cu IgA (Clarckson şi colab., 1984) cu hematurie macro- sau microscopică, al unei nefropatii glomerulare cu hialinoză segmentară şi focală (Slusarczyk şi Nowoslawski, 1981), care se poate traduce prin sindrom nefrotic, sau tabloul unei nefropatii glomerulare membranoase. Aceasta din urmă se manifestă prin proteinurie sau sindrom nefrotic filtraţie glomerulară normală şi complement seric în mod obişnuit scăzut (D'Amico şi colab., 1981; Romoşan şi colab., 1984; Yoshikawa şi colab., 1985).

În *hepatita virală acută*, funcţia renală este de obicei uşor diminuată filtraţia glomerulară este uşor redusă, în timp ce capacitatea de concentraţie este păstrată în limite normale. Examenul urinii arată o proteinurie moderată, hematurie de mică intensitate şi rareori sindrom nefrotic.

Biopsia renală evidenţiază ca substrat histopatologic o glomerulonefrită proliferativă moderată şi depozite mezangiale de IgG, IgM, IgA şi complement în imunofluorescenţă. În asociere cu depozitele de imunoglobuline şi C_3 s-au evidenţiat în pereţii capilarelor glomerulare AgHBs şi AgHBe (Hirshel şi colab., 1977; Kleinknecht şi colab., 1979; Slusarczyk şi colab., 1980; Maggiore şi colab., 1981; Lagrue şi colab., 1983). La majoritatea bolnavilor, filtraţia glomerulară revine la normal, iar proteinuria dispare după vindecarea hepatitei.

În *hepatita virală cronică activă* cu AgHBs persistent, funcţia renală este mai sever alterată. Clinic, aceşti pacienţi pot prezenta proteinurie moderată, sindrom nefrotic sau insuficienţă renală. Substratul histologic caracteristic este reprezentat de o glomerulonefrită membranoproliferativă sau membranoasă (Hsu şi colab., 1983).

Evoluţia şi prognosticul leziunilor glomerulare sînt variabile dar, în general, nefropatia glomerulară tinde să fie progresivă, către insuficienţă renală. Persistenţa antigenemiei HBs pare să implice o gravitate mai mare a leziunilor renale şi a manifestărilor clinice corespunzătoare.

Tratamentul nefropatiilor glomerulare din cursul bolilor hepatice reprezintă o problemă încă nerezolvată. Metodele de imunosupresie medicamentoasă pot fi asociate cu riscuri importante (hepatotoxicitate, scăderea apărării împotriva infecţiei etc.).

Se impune în primul rînd un tratament profilactic care, în prezent, are perspective favorabile prin introducerea vaccinării pentru hepatita B.

În restul cazurilor, se aplică tratamentul hepatitei şi tratamentul simptomatic al nefropatiei glomerulare.

G. VASCULITA SISTEMICĂ CU AFECTARE RENALĂ

Vasculita sistemică şi crioimunoglobulinemia au fost frecvent constatate în cursul hepatitelor virale AgHBs-pozitive (Godeau şi colab., 1977).

În imunofluorescență s-au demonstrat complexe imune conținînd AgHBs, IgG și C_3, la nivelul vaselor renale (Glassock și Cohen, 1981). Complexe imune cu AgHBs au fost identificate în leziunile vasculare renale acute din periarterita nodoasă și de asemenea în hialinoza arteriolară din unele cazuri de hepatită fulminantă. S-a sugerat că aceste complexe imune ar putea juca un rol în patogeneza modificărilor inflamatorii și necrozante ale pereților vasculari în aceste afecțiuni (Michalak și Krawczynski, 1981).

Bibliografie

ARROYO V., BOSCH J., RODES J., *Should the term „hepato-renal syndrome" be used?*, în: *Hepato-Renal Syndrome* (Bartoli E., Chiandussi L., eds.), Piccin Medical Books, Padova, 1979, p. 35.

BATTLE D. C., *Renal tubular acidosis*, Med. Clin. North. Amer., 1983, *67*, 859.

BARTOLI E., *Diagnostic criteria and definition of hepato-renal syndrome*, în: *Hepato-Renal Syndrome* (Bartoli E., Chiandussi L., eds.), Piccin Medical Books, Padova, 1979, p. 73.

BERGER J., YANEVA M., NABARRA B., *Glomerular changes in patients with cirrhosis of the liver*, Adv. Nephrol., 1978, *7*, 3.

BETTER O. S., *Acute renal failure complicating obstructive jaundice*, în: *Acute Renal Failure* (Brenner B. M., Stein J. H., eds.), Churchill Livingstone, New York, 1980, p. 108.

BRAD C., LICHT E., MAROSIN C., *Comentarii pe marginea cauzelor de deces în ciroza hepatică*, Viața Med., 1977, *24*, 83.

BULIGESCU L., *Bolile ficatului, căilor biliare și pancreasului*, vol. I, Ed. Medicală, București, 1981, p. 674.

CARREGARO L., LAURO S., RICCI G., MERKEL C., MILANI L., GATTA A., *Distal renal tubular acidosis in hepatic cirrhosis: clinical and pathogenetic study*, Clin. Nephrol., 1981, *15*, 143.

CLARCKSON A. R., WOODROFFE A. J., BANNISTER K. M., LOMAX-SMITH J. D., AARONS I., *The syndrome of IgA nephropathy*, Clin. Nephrol., 1984, *21*, 7.

COHN J. N., *Renal hemodynamic alteration in liver disease*, în: *The Kidney in Systemic Disease* (Suki W. N., Eknoyan G., eds.), John Wiley and Sons, New York, 1976, p. 225.

CONN H. O., *A rational approach to the hepatorenal syndrome*, Gastroenterology, 1973, *65*, 321.

D'AMICO G., FERRARIO F., COLASANI G., ARRIGO G., DEFERRARI G., *Membranous glomerulonephritis and HBs antigenemia*, în: *Systemic effects of HBsAg immune complexes* (Bartoli E., Chiandussi L., Sherlock Sheila, eds.), Piccin Medical Books, Padova, 1981, p. 91.

EARLEY L. E., *Conclusive remarks and presentation of diagnostic criteria of the hepato-renal syndrome*, în: *Hepato-Renal Syndrome* (Bartoli E., Chiandussi L., eds.), Piccin Medical Books, Padova, 1979, p. 493.

EKNOYAN G., *Glomerular abnormalities in liver disease*, în: *The Kidney in Liver Disease* (Epstein M., ed.), 2nd ed., Elsevier North-Holland, New York., 1982, p. 119.

EPSTEIN M., *Renal sodium handling in cirrhosis*, în: *The Kidney in Liver Disease* (Epstein M., ed.), 2nd ed., Elsevier North-Holland, New York, 1982, p. 25.

EPSTEIN M., *Liver disease*, în: *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. 2, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 6304.

FANG L. S. T., *Hepatorenal syndrome*, în: *Manual of Clinical Nephrology*, McGraw-Hill Book Co., New York, 1983, p. 162.

FIASCHI E., *The hepato-renal syndrome*, în: *Hepato-Renal Syndrome* (Bartoli E., Chiandussi L., eds.), Piccin Medical Books, Padova, 1979, p. 7.

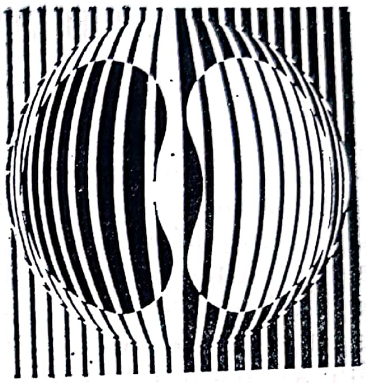
GLASSOCK R. J., *Clinical features of immunologic glomerular diseases*, în: *Immunologic Mechanisms of Renal Diseases* (Wilson C. B., ed.), Churchill Livingstone, New York, 1979, p. 255.

GLASSOCK R. J., COHEN A. H., *Secondary glomerular diseases*, în: *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C. eds.), 2nd ed., vol. 2, W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 1492.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 9

RINICHIUL



în bolile cardiovasculare

Interrelațiile cord-rinichi sînt cunoscute de mult timp. Scrierile medicale chineze de acum 4500 de ani precizau că inima guvernează asupra rinichiului, iar Withering (1785) constata că digitala crește diureza. În ultimii ani, s-a demonstrat caracterul complex al legăturilor cord-rinichi în care fiecare dintre părți poate fi totodată victimă și agresor. Scăderea irigației renale în insuficiența cardiacă cu debit redus stimulează axul renină-angiotensină-aldosteron și restabilește temporar debitul cardiac și perfuzia tisulară cu prețul creșterii pre- și postsarcinii cardiace prin retenție de sare și apă și vasoconstricție sistemică. În acest caz, mecanismele compensatorii renale devin factor patogenic și agravează insuficiența cardiacă.

Modificările renale din bolile cardiovasculare pot fi funcționale sau organice (glomerulare, tubulointerstițiale, arteriale sau venoase).

Frecvența crescută a modificărilor funcționale renale în bolile cardiovasculare se explică prin conexiunile nervoase și umorale cardiorenale și prin particularitățile circulației renale. Cercetări recente au relevat existența unor reflexe nervoase simpatice cardiorenale cu punct de plecare din peretele atrial și ventricular stîng (Linden, 1978) și au permis izolarea atriopeptinei, un polipeptid cu efect natriuretic, secretat de miocardul atrial (Laragh, 1985; Needelman și Greenwald, 1986). În constrast cu alte teritorii, circulația renală are capacitate sporită de răspuns la stimulii nervoși și umorali, cu vasoconstricție și redistribuție corticomedulară mediată de prostaglandine, kinine etc. (Hollenberg, 1983). Experimental s-a demonstrat că scăderea debitului cardiac provoacă vasoconstricție arterială renală, reducerea fluxului plasmatic renal, redistribuția circulației intrarenale și, în formele acute de insuficiență cardiacă, necroză acută tubulară (Abboud, 1982; Braunwald, 1978). Creșterea tensiunii arteriale induce vasoconstricție, hiperplazia endoteliului și a mediei arterelor renale, necroză fibrinoidă parietală și glomeruloscleroză în formele de hipertensiune arterială cu evoluție accelerată. Creșterea brutală a tensiunii arteriale în sectorul renal, imediat după corectarea coarctației de aortă, produce vasoconstricție severă cu ischemie și necroză acută tubulară (Levinsky și colab., 1981).

Debitul renal ridicat (1/5 din debitul cardiac sau 2 100 l de sînge pe zi) și suprafața mare de filtrare glomerulară (80 m²) favorizează depunerea renală de complexe imune și material emboligen cardiac (fragmente de endocard, cordaje, veruci, trombi, mixom etc.) cu apariția de glomerulopatii, embolii și infarcte renale etc. Staza venoasă din insuficiența cardiacă și pericardita constrictivă predispune la tromboze venoase renale.

Scanned with OKEN Scanner

În unele cazuri, modificările renale inaugurează sau domină tabloul clinic (endocardita bacteriană, mixom) şi pot deveni cauză imediată de deces (necroza acută tubulară, nefroangioscleroza, infarctul renal).

A. RINICHIUL ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Studii experimentale şi observaţii clinice sau de laborator, efectuate în diverse forme şi stadii de insuficienţă cardiacă, au relevat prezenţa constantă a modificărilor funcţionale renale chiar şi în stadiul iniţial subclinic de insuficienţă cardiacă. Scăderea fluxului plasmatic renal şi creşterea retenţiei de sodiu precede apariţia semnelor clinice de insuficienţă cardiacă şi evoluează paralel cu scăderea debitului cardiac şi creşterea volumului şi presiunii telediastolice ventriculare (Hollenberg, 1983). În stadiile avansate de insuficienţă cardiacă, se asociază leziuni arteriolare şi capilare glomerulare, scleroză glomerulară, leziuni distrofice tubulare, tromboza venelor renale etc., determinate în general de modificarea forţelor hidrostatice intrarenale şi hipoxemia de stază. Leziunile glomerulare şi tubulare produc hematurie microscopică, proteinurie şi cilindrurie moderată. Modificările tubulointerstiţiale reduc capacitatea de concentrare şi diluţie a urinii şi de conservare a ionului bicarbonic (Agus şi Goldberg, 1976; Cannon, 1977). Scăderea progresivă a fluxului plasmatic renal şi scleroza glomerulară generează retenţie azotată.

Retenţia inadecvată de sodiu şi apă este una dintre cele mai precoce şi constante modificări în insuficienţa cardiacă. Determinări efectuate pe modele experimentale, la care condiţiile hemodinamice de debit cardiac redus sau crescut s-au obţinut prin clampaj de venă cavă inferioară, respectiv fistulă arteriovenoasă, au relevat în toate cazurile creşterea conţinutului total de sodiu şi apă în condiţiile unei eliminări urinare scăzute proporţional cu modificarea debitului cardiac (Cannon, 1977; Braunwald, 1978). Creşterea retenţiei de sodiu şi apă în insuficienţa cardiacă are drept scop restabilirea volumului plasmatic efectiv circulant şi îmbunătăţirea perfuziei tisulare. Întrucît în insuficienţa cardiacă scăderea volumului plasmatic efectiv circulant se produce în cadrul unui volum plasmatic total normal, retenţia de sodiu şi apă creşte volemia. Creşterea întoarcerii venoase (presarcina) măreşte volumul telediastolic ventricular şi, între anumite limite, conform legii Frank-Starling, viteza de scurtare a fibrelor miocardice şi forţa de contracţie ventriculară (Schlant şi Sonnenblick, 1982; Parmley, 1985). Temporar se asigură un nou echilibru între debitul cardiac ameliorat şi volumul plasmatic total mărit.

Agravarea deficitului de pompă în cadrul bolii de bază provoacă o nouă scădere a debitului cardiac şi a volumului efectiv circulant. Secundar se reţin cantităţi suplimentare de sodiu şi apă care măresc întoarcerea venoasă şi forţa de contracţie cardiacă. Alungirea fibrelor miocardice peste o limită corespunzător unei distanţe mai mari de 2,2 μ între benzile Z ale fibrelor miocardice nu se mai însoţeşte de creşterea forţei de contracţie ventriculară (Braunwald, 1978; Strobeck şi Sonnenblick, 1983).

Totodată vasoconstricţia sistemică generată de creşterea tonusului simpatic, hipersecreţia de catecolamine, angiotensină şi vasopresină măreşte excesiv rezistenţa periferică, impedanţa la ejecţie şi efortul cardiac de pompă (Francis, 1985). Creşterea pre- şi postsarcinii, iniţial cu rol compensator, devine la un moment dat factor patogenic în insuficienţa cardiacă

Mecanismele prin care rinichiul reţine sodiul în insuficienţa cardiacă sînt complexe şi diferă după modul de instalare şi stadiul insuficienţei cardiace. În algoritmul deciziilor biologice creat de filogeneză, perfuzia organelor vitale (sistem nervos central, cord) este prioritară iar sodiului îi revine rolul principal în controlul volumului de lichid extracelular. Scăderea debitului cardiac şi al perfuziei tisulare determină prompt retenţie de sodiu, chiar şi în condiţiile unui aport exagerat de sare (Agus şi Goldberg, 1976). Întrucît presoreceptorii măsoară variaţiile de presiune arterială şi nu volumul plasmatic total iar osmoreceptorii presiunea osmotică instantanee şi nu conţinutul total de sodiu, compensarea debitului cardiac se face cu preţul creşterii conţinutului total de sodiu şi alvolemiei. Rinichiul este de fapt victima priorităţilor de irigaţie şi a informaţiilor de la periferie.

Principalii factori implicaţi în retenţia renală de sodiu sînt nervoşi, umorali, fizici intrarenali şi chimici locali. În ultimă instanţă, aceştia produc retenţia de sodiu prin scăderea filtratului glomerular şi creşterea reabsorbţiei tubulare. Datorită aşa-zisului mecanism de echilibru glomerulotubular, scăderi moderate, de 10—15%, ale filtratului glomerular nu generează retenţie de sodiu (Strobeck şi Sonnenblick, 1983; Mancini şi colab., 1986).

Studii experimentale şi cercetări efectuate la bolnavi în diverse stadii de insuficienţă cardiacă au relevat creşterea tonusului nervos simpatic şi a nivelului de catecolamine circulante paralel cu gradul de insuficienţă cardiacă (Parmley, 1985). Încă din primele stadii de insuficienţă cardiacă, s-a observat creşterea concentraţiei de noradrenalină, ca expresie a creşterii activităţii nervoase simpatice, şi, într-o mai mică măsură, creşterea nivelului adrenalinei şi a vasopresinei (Francis, 1985). Scăderea debitului cardiac reduce stresul asupra baroreceptorilor din sinusul carotidian şi din peretele arcului aortic şi diminuează traficul impulsurilor nervoase inhibitoare asupra centrilor nervoşi vasomotori simpatici. Creşterea tonusului nervos simpatic provoacă descărcarea de noradrenalină din terminaţiile nervoase simpatice, hipersecreţie de adrenalină medulosuprarenală, cu vasoconstricţie periferică şi redistribuţia sîngelui spre teritoriile vitale. Rinichiul este sacrificat cu scăderea fluxului plasmatic renal prin vasoconstricţie, probabil datorită unei densităţi şi responsivităţi mai mari a receptorilor adrenergici din peretele arterelor renale (Agus şi Goldberg, 1976; Schlant şi Sonnenblick, 1982).

Utilizarea tehnicilor de clearance renal la bolnavi cu insuficienţă cardiacă a relevat că scăderea fluxului plasmatic renal este proporţională gradului de insuficienţă cardiacă şi că denervarea rinichiului, blocada ganglionară sau a betablocanţilor adrenergici restaurează fluxul plasmatic renal (Hollenberg, 1983). Totodată s-a constatat că, în condiţiile scăderii fluxului plasmatic renal, spasmul arteriolei eferente menţine filtratul glomerular normal cu fracţia de filtrare crescută. Creşterea rezistenţelor postglomerulare, mediată simpatic sau prin factori chimici locali, mă-

reşte presiunea efectivă de filtrare glomerulară şi prezervă filtratul glomerular cu fracţia de filtrare crescută, chiar şi în condiţiile fluxului plasmatic renal scăzut. În stadiile avansate de insuficienţă cardiacă, vasoconstricţia mediată simpatic reduce progresiv fluxul plasmatic renal şi filtratul glomerular peste mecanismele locale de compensare, cu scăderea progresivă a filtratului glomerular şi a volumului de sodiu filtrat. Totodată s-a postulat că sistemul nervos simpatic creşte direct reabsorbţia tubulară de sodiu prin modificarea permeabilităţii celulelor tubulare şi scăderea retrodifuziei luminale de sodiu, secundar scăderii presiunii hidrostatice şi creşterii presiunii coloidoncotice din capilarele peritubulare (Hollenberg, 1983).

Una dintre cele mai importante acţiuni ale sistemului nervos simpatic în insuficienţa cardiacă o constituie stimularea secreţiei de *renină*. Scăderea fluxului plasmatic renal prin vasoconstricţie renală şi stimularea directă a aparatului juxtaglomerular de către sistemul nervos simpatic creşte eliberarea de renină şi activează sistemul angiotensină-aldosteron.

Experimental s-au evidenţiat reflexe nervoase simpatice cardiorenale cu punct de plecare în peretele atrial şi ventricular stîng, capabile să crească secreţia de renină (Linden, 1978). Gradul redus de corelaţie dintre nivelurile plasmatice de noradrenalină şi renină, la bolnavii cu diverse stadii de insuficienţă cardiacă, sugerează că renina recunoaşte şi alte mecanisme de control în afara sistemului nervos simpatic (Francis, 1985). Creşterea volumului de sodiu distal, la nivelul maculei densa, şi angiotensina prin mecanism feedback cresc secreţia de renină.

Dozări radioimunologice efectuate la bolnavi cu insuficienţă cardiacă au relevat creşterea angiotensinei paralel cu inversul performanţelor cardiace. *Angiotensina* provoacă vasoconstricţie, creşte eliberarea intrasinaptică de noradrenalină şi secreţia de aldosteron (Frohlich şi colab., 1983). Efectul vasoconstrictiv al angiotensinei este de 8—10 ori mai mare decît echidoza de noradrenalină (Braunwald, 1978). Studii recente au demonstrat participarea angiotensinei locale în autoreglarea circulaţiei renale (Francis, 1985; Hollenberg, 1985). Angiotensina reduce fluxul plasmatic renal şi creşte reabsorbţia de sodiu mediată de aldosteron şi prin redistribuţia circulaţiei renale. Utilizarea unor inhibitori de angiotensinconverteză (Captopril) sau a unor blocanţi competitivi de angiotensină (Saralazină), la bolnavi cu insuficienţă cardiacă, a îmbunătăţit perfuzia renală şi filtratul glomerular cu prevenirea uremiei, creşterea natriurezei, scăderea edemelor şi a gradului de hipokaliemie provocat de diuretice (Hollenberg, 1983; Mancini, 1986). Cu toate acestea, manipularea inhibitorilor de angiotensinconvertază este periculoasă. S-au citat numeroase efecte secundare, unele legate de doză. Administrarea Captoprilului în doze peste 75—100 mg/zi scade exagerat tensiunea arterială cu agravarea retenţiei azotate, astfel încît se preferă doze iniţiale de 5—10 mg/zi (Hollenberg, 1985).

Creşterea secreţiei de *aldosteron*, în contextul unui catabolism redus secundar stazei hepatice, contribuie la realizarea unor niveluri plasmatice ridicate. Cu toate acestea, în insuficienţa cardiacă aldosteronul joacă un rol secundar în retenţia de sodiu. Absenţa aşa-zisului „fenomen de scăpare" întîlnit la bolnavii cu hiperaldosteronism primar (retenţia distală de sodiu este proporţional mai mică decît secreţia de potasiu, astfel încît se

previne apariția edemelor) și răspunsul terapeutic mediocru al antialdosteronicelor sugerează că hiperaldosteronismul nu este principalul factor implicat in retenția de sodiu, la bolnavii cu insuficiență cardiacă (Koko, 1984; Parmley, 1985).

Recent s-a izolat din miocardul atrial un polipeptid format din 24 de aminoacizi, denumit *atriopeptină*, cu acțiune vasorelaxantă și natriuretică (Needleman și Greenwald, 1986). Atriopeptina antagonizează la toate nivelurile axul renină-angiotensină-aldosteron cu care realizează împreună un mecanism complex de control al volumului plasmatic, al sodiului și al tensiunii arteriale. Atriopeptina exercită următoarele acțiuni: vasorelaxare mediată de guanozinmonofosfatul ciclic al cărui nivel îl crește prin stimularea guanilatciclazei; augmentarea filtratului glomerular, independent de fluxul plasmatic renal, prin creșterea permeabilității membranei capilare; dilatarea arteriolei aferente, cu creșterea presiunii efective de filtrare și creșterea fracției de filtrare glomerulară; inhibarea secreției de renină și aldosteron; antagonizarea periferică a angiotensinei și a aldosteronului (Laragh, 1985). Secreția de atriopeptină este stimulată de distensia atriilor și de stresul mecanic al miofibrilelor atriale etc. Atriopeptina recunoaște receptori specifici la nivelul glomerulului și celulelor tubulare (Needleman și Greenwald, 1986). Rolul atriopeptinei în retenția de sodiu din insuficiența cardiacă nu este cunoscut. Se postulează scăderea capacității de degranulare sau creșterea rezistenței receptorilor periferici la acțiunea atriopeptinei. Ipotetic pH-ul acid din fibrele miocardice scade capacitatea de degranulare a atriopeptinei, fenomen asemănător degranulării reduse a noradrenalinei în cardiomiopatia hamsterului sirian (Laragh, 1985). Este în curs de evaluare potențialul terapeutic al atriopeptinei în insuficiența cardiacă.

Prostaglandinele modifică rezistențele vasculare intrarenale și redistribuie circulația renală. PGI_2, sintetizată de celulele interstițiale corticale, și PGE_2, produsă de celulele tubilor colectori din medulară, au acțiune vasodilatatoare, în timp de $PGF_{2}\alpha$ din corticală și tromboxanul A_2 din medulară sînt vasoconstrictoare (Frohlich, 1985). Modificările circulației regionale renale, demonstrate cu krypton^{85} sau prin autoradiografii renale, au arătat că redistribuția fluxului renal modulează natriureza. Deplasarea masei sanguine renale spre medulară crește reabsorbția tubulară de sodiu (Francis, 1985; Hollenberg, 1985). Inhibitorii de ciclooxigenază scad sinteza de prostaglandine și cresc reabsorbția distală de sodiu. Rămîne de elucidat rolul prostaglandinelor în retenția de sodiu din insuficiența cardiacă și efectul terapeutic al acestora.

Sistemul *bradikinină-kalikreină* provoacă vasodilatație în sectorul cortical și antagonizează efectul vasoconstrictiv al angiotensinei. Kalikreina intervine în reglarea circulației intrarenale și reduce, prin intermediul factorilor hemodinamici locali renali, reabsorbția de sodiu (Schlant și Sonnenblick, 1982).

Factorii hemodinamici locali renali joacă un rol important în controlul reabsorbției de sodiu. Zilnic prin glomerul se filtrează 24 000 mEq de sodiu dintre care se reabsorb 99,5%. Creșterea filtratului glomerular cu 10%, neînsoțită de o creștere concomitentă a reabsorbției tubulare de sodiu, s-ar solda într-o singură zi cu pierderea a 2 400 mEq de sodiu sau cu echivalentul întregii cantități de sodiu extracelular (Agus și Goldberg,

1976). Creşterea filtratului glomerular pentru acelaşi flux plasmatic renal măreşte fracţia de filtrare şi concentraţia de proteine în capilarele peritubulare. Creşterea presiunii coloidoncotice şi scăderea presiunii hidrostatice în capilarele peritubulare măreşte reabsorbţia proximală de sodiu. Între filtratul glomerular şi reabsorbţia proximală de sodiu se constituie un echilibru cunoscut sub denumirea de *echilibru glomerulotubular* al cărui rol principal îl reprezintă adaptarea reabsorbţiei tubulare la fluctuaţiile filtratului glomerular. În insuficienţa cardiacă, spasmul arteriolei eferente, mediat de sistemul nervos simpatic şi de diverşi factori chimici locali, creşte fracţia de filtrare şi presiunea coloidoncotică în capilarele peritubulare şi totodată scade presiunea hidrostatică peritubulară (Agus şi Goldberg, 1976; Cannon, 1977). Secundar se măreşte reabsorbţia proximală de sodiu prin scăderea retrodifuziei tubulare. Dacă scăderile filtratului glomerular sînt importante (peste 30%) se mai adaugă şi retenţia de sodiu provocată de reducerea volumului de sodiu filtrat peste posibilităţile de compensare a aşa-zisului mecanism de echilibru glomerulotubular.

Interpretarea curbelor de eliminare a glucozei tritiate, a xenonului[133] etc. la bolnavii cu insuficienţă cardiacă a demonstrat redistribuţia circulaţiei renale dinspre corticală spre medulară, proporţional cu gradul insuficienţei cardiace evaluat prin măsurarea presiunii telediastolice ventriculare (Hollenberg, 1983). Studii efectuate cu krypton[85], microsfere marcate radioactiv, măsurători regionale cu contor Geiger-Müller introdus intrarenal la diverse adîncimi au relevat că deplasarea circulaţiei renale către zona medulară, unde se găsesc nefroni cu anse tubulare lungi şi capilare peritubulare largi şi avide de sodiu, măreşte reabsorbţia tubulară de sodiu (Jamison, 1973; Sparks şi colab., 1972).

Se admite că, în stadiile iniţiale de insuficienţă cardiacă, retenţia de sodiu este în principal determinată de creşterea reabsorbţiei tubulare, îndeosebi distale, prin modificarea forţelor fizice peritubulare. Menţinerea filtratului glomerular în condiţiile fluxului plasmatic renal scăzut creşte fracţia de filtrare, presiunea coloidoncotică peritubulară şi reduce retrodifuzia luminală tubulară (Agus şi Goldberg, 1976; Wardner, 1978).

În formele medii de insuficienţă cardiacă, reabsorbţia tubulară distală se accentuează prin acţiunea aldosteronului şi redistribuţia circulaţiei renale de către prostaglandine, kalikreină, sistemul nervos simpatic, angiotensină. Scăderea filtratului glomerular este moderată şi nu generează retenţie de sodiu.

În stadiile avansate de insuficienţă cardiacă, retenţia de sodiu se realizează prin contribuţia întregului nefron: scăderea volumului de sodiu filtrat în cadrul reducerii filtratului glomerular, mărirea reabsorbţiei proximale datorită forţelor fizice peritubulare, accentuarea reabsorbţiei distale sub acţiunea aldosteronului şi factorilor fizici peritubulari (Wardner, 1978). În concluzie, în stadiile iniţiale de insuficienţă cardiacă cu reducerea progresivă a debitului cardiac, retenţia de sodiu este preponderent distală şi antrenează treptat întregul nefron, în timp ce în stadiile avansate şi în formele de insuficienţă cardiacă cu debut acut retenţia de sodiu se realizează într-o mai mare măsură proximal.

B. RINICHIUL ÎN INFARCTUL MIOCARDIC

În infarctul miocardic s-au observat modificări circulatorii renale, necroză acută tubulară, embolii şi infarcte renale. Tipul şi gravitatea modificărilor renale sînt determinate de factori renali şi legaţi de infarct (localizare, întindere, complicaţii etc.). Infarctul miocardic subendocardic, papilar sau septal se asociază mai frecvent cu embolii renale. Excitarea receptorilor vagali din peretele inferior al ventriculului stîng de către prostaglandine şi kalicreină previne, prin reflex Bezold-Jarish, vasoconstricţia arterială şi insuficienţa renală acută în infarctul miocardic cu localizare inferioară. Destinderea mecanică şi factorii chimici eliberaţi în zona de infarct (bradikinină, prostaglandine etc.) incită terminaţiile nervoase vagale şi produc bradicardie, hipotensiune şi vasodilataţie (Webb şi colab., 1972; Constantin, 1963; Abboud, 1982). Infarctele miocardice întinse, indiferent de localizare, cu peste 30% masă miocardică pierdută, dezvoltă insuficienţă acută de pompă cu scăderea volumului plasmatic efectiv circulant, vasoconstricţie renală, necroză tubulară şi insuficienţă renală acută. Scăderea debitului cardiac reduce gradul de destindere a presoreceptorilor din arcul aortic, sinusul carotidian şi carotide diminuînd numărul stimulilor inhibitori spre centrii nervoşi simpatici. Creşterea tonusului simpatic şi particularităţile circulatorii regionale (tip şi densitate de receptori adrenergici, prag de răspuns miogenic) produc vasoconstricţie selectivă renală, splanhnică, cutanată etc., redistribuţia sîngelui către sistemul nervos central, cord (protejarea organelor vitale). Efectul combinat al hipovolemiei şi vasoconstricţiei renale stă la baza insuficienţei renale acute din infarctul miocardic acut cu deficit de pompă. Aritmiile majore (tahicardii supraventriculare cu răspuns ventricular rapid, aritmii ventriculare, bloc atrioventricular complet etc.) agravează tulburările hemodinamice deja existente.

Morfopatologie. Rinichiul de şoc din infarctul miocardic acut se caracterizează printr-o dilatare difuză a tubilor, în special a tubilor proximali, cu aplatizarea epiteliului, şi printr-un edem interstiţial mai mult sau mai puţin pronunţat, cu sau fără infiltrat limfoplasmocitar (fig. 9.2 A, 9.2 B). Epiteliul aplatizat prezintă o citoplasmă bazofilă şi activitate mitotică şi semnele unui infiltrat de regenerare. Leziunile de tubulonecroză sînt discrete, limitate la un număr restrîns de nefroni şi dispersate de-a lungul nefronilor, fiind mai accentuate în tubii contorţi distali (necroza nefronului distal). Leziuni de tubulorexis sînt inconstant întîlnite şi greu de evaluat, datorită artefactelor de fixare şi de preparare a materialului biopsic. Celulele epiteliale tubulare apar intumescente, cu o citoplasmă clarificată sau fin granulată. În lumenul tubilor, în special în segmentele distale, se găsesc frecvent cilindri de cromoproteine, consecutiv hemolizei intravasculare, sau de mioglobină (sindromul de strivire). Mai rar, se pot observa cilindri constituiţi din epiteliul tubular necrozat şi descuamat. Interstiţiul renal, mai ales, în zona corticomedulară, este edemaţiat cu infiltrate limfoplasmocitare şi histiocitare perivasculare, realizînd aspectul unei nefrite interstiţiale acute nedistructive. În unele cazuri, intensitatea modificărilor interstiţiale egalează pe cea a modificărilor tubulare, de unde

și denumirea de „nefrită sau nefropatie tubulointerstițială acută". Glomerulii nu prezintă modificări structurale semnificative. Se pot întîlni microtromboze ale capilarelor glomerulare, mai ales în cazul unei coagulopatii intravasculare diseminate din cursul stărilor de șoc.

Modificările ultrastructurale sînt observate, ca și în microscopia optică, predominant la nivelul tubilor și interstițiului (fig. 9.3). Epiteliul tubilor contorți proximali prezintă alterări caracterizate prin tumefierea mitocondriilor reticulului endoplasmatic, absența marginii „în perie" și a labirintului bazal (fig. 9.4). Modificările interstițiale sînt cele descrise în microscopia optică. Glomerulii conțin trombi de fibrină cu colaps glomerular.

Patogeneza necrozei acute tubulare în infarctul miocardic este controversată. Studii experimentale și observații efectuate la subiecții cu infarct miocardic acut au furnizat dovezi în favoarea blocării tubilor renali cu mioglobină miocardică, ca în sindromul de strivire (Levinsky și colab., 1981 ; Abboud, 1982). Date experimentale recente sugerează că, în patogeneza insuficienței renale acute din infarctul miocardic, participă și creșterea retrodifuziei tubulare, reducerea permeabilității glomerulare, edemul interstițial renal (Levinsky și colab., 1981). Principalul mecanism patogenic incriminat în producerea insuficienței renale acute îl reprezintă ischemia renală prin hipovolemie și vasoconstricție renală (Abboud, 1982). Studii cu xenon ^{133} au demonstrat scăderea fluxului sanguin în corticala renală, prin redistribuție medulară mediată simpatic și de către factori locali (reflexe regionale, bradikinină, prostaglandină etc.). Denervarea renală și administrarea de blocanți adrenergici au corectat experimental modificările circulației renale (Cohn și Luria, 1966 ; Jamison, 1973 ; Wardner, 1978).

În infarctul miocardic cu necroză acută tubulară, diureza scade rapid pînă la anurie. Spre deosebire de retenția azotată extrarenală secundară hipovolemiei, în necroza acută tubulară datorită insuficienței tubulare osmolaritatea este redusă (sub 400 mOsm/l), cu excreție crescută de sodiu (peste 35—40 mEq/l). Raportul dintre uree și creatinina urinară serică este scăzut sub 2 și respectiv 20. În sedimentul urinar sînt prezente leucocite, epitelii tubulare, cilindri și proteinurie moderată.

C. RINICHIUL ÎN BOLI CARDIACE EMBOLIGENE

Frecvența crescută a emboliilor renale este determinată de particularitățile circulației renale : debit crescut (2 100 l de sînge/zi), de presiunea hidrostatică crescută (95 mm Hg) și de suprafața de filtrare glomerulară mare (80 m^2). Materialul cardiac emboligen este variat : endocard (în infarct miocardic, prolaps de valvulă mitrală etc.), cordaje și fragmente de pilieri (în infarct, endocardite bacteriene, instrumentări și intervenții chirurgicale), veruci (în endocardite infecțioase, LES etc.), trombi (în stenoză mitrală, cardiomiopatii), tumori (în mixom, papiloame valvulare, rabdomioame, fibroame, lipoame etc.), aterom valvular aortic etc.

Endocardita bacteriană are potenţial emboligen ridicat. În era preantibioticelor, 70—97% din cazurile de endocardită bacteriană examinate necropsic prezentau embolii sistemice, dintre care 56% renale (Weinstein, 1980). În prezent, frecvenţa emboliilor renale este de 52% în endocarditele subacute şi 7% în formele acute. Embolia renală îmbracă diverse aspecte în raport cu dimensiunile şi conţinutul materialului emboligen. Principalele forme anatomoclinice sînt: microembolie cu microabcese şi fibroză interstiţială secundară şi embolie masivă cu infarct renal, hematurie macroscopică, durere lombară şi uneori stare de şoc. În formele severe, fibroza interstiţială produce insuficienţă tubulară de tip distal sau proximal.

Dilataţia atrială şi lipsa de activitate contractilă eficientă din **stenoza mitrală** complicată cu fibrilaţie atrială favorizează formarea trombilor murali. Frecvenţa emboliilor sistemice în stenoza mitrală este de 9—20% (Rackley şi colab., 1982). Rinichiul ocupă locul al treilea printre organele-ţintă în cadrul emboliilor sistemice din valvulopatiile mitrale, după sistemul nervos central şi splină. Principalii factori care favorizează embolia sînt: cavitatea atrială mare, prezenţa fibrilaţiei atriale şi vîrsta înaintată a bolnavului (Rackley şi colab., 1982). Din punct de vedere clinic, emboliile pot fi asimptomatice sau produc hematurie microscopică sau macroscopică şi dureri lombare.

Mixomul atrial debutează clinic în 1/4 din cazuri prin embolie sistemică. Embolia renală ocupă locul al patrulea după localizarea cerebrală, splenică şi retiniană (Colluci şi Braunwald, 1980).

Explorarea instrumentală (cateterism, angiocardiografie) precum şi intervenţiile chirurgicale pe cord, mai ales la subiecţii în vîrstă, cu ateromatoză aortică şi valvulară, se poate complica cu embolie renală prin desprinderea unui fragment miocardic sau de aterom. În rinichi, se găsesc zone de necroză care sînt înlocuite treptat de ţesut fibros şi celule multinucleate. În urina bolnavilor se găseşte material lipidic şi hematii.

D. RINICHIUL ÎN ŞOCUL CARDIOGEN
(vezi subcapitolul „Rinichiul în infarctul miocardic")

E. RINICHIUL ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (vezi capitolul 3)

F. RINICHIUL ÎN ENDOCARDITE (vezi capitolul 4)

Bibliografie

ABBOUD F. M., *Pathophysiology of hypotension and shock*, în: *The Heart* (sub red. J. W. Hurst, McGraw Hill, New York, 1982.
AGUS Z. S., GOLDBERG M., *Renal function in congestive heart failure*, în: *Clinical Cardiovascular Physiology* (sub red. H. J. Levine), Grune and Stratton, New York, 1976.
BRAUNWALD E., *Heart failure. Pathophysiological considerations*, în: *Developments in Cardiovascular Medicine*, University Park Press, Baltimore, 1978, p. 213.
CANNON P. J., *The kidney in heart failure*, New Engl. J. Med., 1977, *296*, 26.
COHN J. N., LURIA M. H., *Studies in clinical shock and hypotension. IV. Variation in reflex vasoconstriction and cardiac stimulation*, Circulation, 1966, *34*, 823.
COLUCCI W. S., BRAUNWALD E., *Primary tumors of the heart*, în: *Heart Disease* (sub red. E. Braunwald), Saunders, Philadelphia, 1980.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 10

RINICHIUL

în malformațiile congenitale

Malformațiile congenitale sînt importante prin frecvența lor, apreciindu-se că aproximativ 5—10% din populația generală prezintă anumite malformații ale rinichiului și căilor excretoare (Kissane, 1975; Gardner, 1982). În majoritatea cazurilor însă, acestea rămîn latente clinic în tot cursul vieții, fiind depistate de obicei doar prin investigații radiografice, cu ocazia unor intervenții chirurgicale sau la autopsie.

În unele cazuri malformațiile congenitale se pot manifesta sub diverse forme: insuficiență renală acută, insuficiență renală cronică progresivă, infecții ale tractului urinar sau nefropatie obstructivă, hipertensiune arterială sau litiază renală.

Malformațiile congenitale ale rinichiului cuprind anomalii de număr, mărime, formă, structură, poziție și rotație. În acest capitol va fi descrisă afectarea renală în cele mai frecvente malformații întîlnite în practica medicală.

A. AGENEZIA RENALĂ

Lipsa completă de dezvoltare a metanefronului poate fi uni- sau bilaterală. Agenezia renală bilaterală (sindromul Potter) este incompatibilă cu viața. Poate fi suspectată în cursul sarcinii, fiind frecvent asociată cu oligohidramnios, la naștere copilul fiind anuric. Agenezia renală unilaterală apare cu o frecvență de aproximativ 1 : 1 000 de nașteri (Kissane, 1979) și este de obicei asociată cu diverse malformații extrarenale și/sau ale tractului genitourinar inferior. Agenezia renală este în general asimptomatică clinic și este mai frecventă de partea stîngă, rinichiul contralateral fiind mult hipertrofiat.

B. HIPOPLAZIA RENALĂ

Se caracterizează prin reducerea congenitală a volumului rinichiului și o reducere numerică a papilelor, ca rezultat al unei deficiențe congenitale de creștere, structura parenchimului renal fiind relativ normală, spre deosebire de displazia renală în care diferențierea și organizarea structurală a rinichiului sînt anormale.

Morfopatologie. În hipoplazie, rinichiul are diverse forme:

— reproducerea în miniatură a rinichiului adult (cîțiva lobuli, reducerea numerică a calicelor, tubi dilatați, glomeruli măriți de volum);

Scanned with OKEN Scanner

— chisturi unice sau multiple (cu dilatări tubulare, fibroză interstiţială şi sclerohialinoză arteriolară).

Rinichii sînt în general în poziţie normală. Pe secţiune, limita dintre corticală şi medulară este mai puţin evidentă. Calicele sînt mai reduse ca număr şi dimensiune. Bazinetul este de obicei mărit, iar alteori este rudimentar şi unit prin calice mici cu parenchimul renal. Cînd anomalia este unilaterală, rinichiul contralateral este hipertrofiat (fig. 10.1).

Histologic, glomerulii sînt reduşi ca număr şi dimensiuni şi au un aspect fetal, cu zone de hialinizare. Tubii sînt reduşi ca număr şi volum şi au un epiteliu cubic atrofiat. Interstiţiul prezintă zone de fibroză, fără reacţii inflamatorii. Arterele şi arteriolele prezintă diverse grade de scleroză.

În hipoplazia renală bilaterală moartea survine de obicei la scurt timp după naştere. Mai rareori, copilul supravieţuieşte 2—3 ani şi decedează prin insuficienţă renală cronică.

Hipoplazia renală unilaterală are o incidenţă de 1 la 500 de naşteri (Kissane, 1979). Tabloul clinic este caracterizat prin evidenţierea unui rinichi unic unilateral care se poate manifesta prin infecţie urinară, litiază renală şi/sau hipertensiune arterială. În practică, este importantă diferenţierea de nefropatiile unilaterale cu rinichi mic consecutive nefropatiei obstructive sau pielonefritei cronice.

C. RINICHIUL „ÎN POTCOAVĂ"

Este cea mai întîlnită anomalie de formă, fiind caracterizată prin fuziunea celor doi rinichi pe linia mediană. Boala apare mai frecvent la bărbaţi.

Morfopatologie. Rinichiul „în potcoavă" rezultă din fuziunea polilor inferiori ai rinichilor. Această malformaţie rezultă embriologic dintr-o fuziune a blastomerelor renale.

Prin fuziunea celor doi rinichi se formează o singură masă situată în contact direct cu coloana vertebrală. Cele două porţiuni se unesc printr-un istm care este format fie din ţesut renal adevărat, fie din ţesut fibros (fig. 10.2). În 90% din cazuri, fuziunea se face la nivelul polilor inferiori şi în 10% la nivelul polilor superiori.

Poziţia rinichiului „în potcoavă" este aproape totdeauna anormală. De obicei istmul vine în contact anterior cu aorta şi vena cavă inferioară. S-au descris cazuri de localizare între aortă şi vena cavă inferioară sau la bifurcaţia aortei. Bazinetul este într-o poziţie anormală, pentru că rotaţia obişnuită a rinichiului este oprită datorită fuzionării. De regulă, ureterele sînt mai scurte şi pornesc de pe faţa anterioară a rinichilor. Bazinetul poate fi normal ca formă şi dimensiuni, dar uneori apar bifurcări sau dedublări şi diferite grade de dilatare.

Histologic nu apar anomalii structurale.

Tablou clinic. Rinichiul „în potcoavă" poate fi asimptomatic, dar în 50% din cazuri se complică cu infecţie urinară sau cu hipertensiune arterială (Glenn, 1959).

D. ECTOPIA RENALĂ

Morfopatologie. Ectopia reprezintă o localizare anormală a rinichiului ca urmare a unei ascensiuni și rotații incomplete. Cauzele acestei malformații sînt puțin cunoscute. S-ar datora lipsei de contact între mugurele ureteral și metanefros, în viața embrionară. În raport cu poziția rinichiului, ectopia poate fi de două tipuri : iliacă și pelvină. Rinichii situați în fosa iliacă nu prezintă modificări semnificative de formă și volum, spre deosebire de tipul pelvin, în care contactul parțial sau total al rinichiului cu oasele pelvine produce deformări marcate ale rinichilor.

Rinichiul ectopic este în general hipoplazic cu o structură normală a parenchimului renal, numărul arterelor și venelor fiind variabil. Ectopia încrucișată renală reprezintă o așezare defectuoasă a unui rinichi față de cel contralateral. După aspectul anatomic, se descriu mai multe tipuri de ectopie renală încrucișată : rinichi fuzionat unilateral, sigmoid, turtit, în formă de disc, respectiv în formă de L.

Tabloul clinicobiologic nu este caracteristic. Rinichii ectopici pot funcționa normal, dar au tendința de a dezvolta hidronefroză sau pielonefrită și pot produce compresiuni asupra organelor vecine. Semnele clinicobiologice ale ectopiei renale sînt reprezentate de lombalgii, tulburări micționale, proteinurie, hematurie sau semne de infecție urinară. Rinichiul ectopic poate fi confundat cu o tumoră sau un abces pelvin.

E. BOLILE CHISTICE ALE RINICHILOR

Bolile chistice ale rinichiului cuprind un grup de afecțiuni caracterizate prin deformări chistice ale unei părți sau totalității rinichiului, uni- sau bilateral. Aceste afecțiuni sînt relativ frecvente și pot duce la complicații majore (hipertensiune arterială, insuficiență renală, infecții severe, hemoragii, obstrucție). Bolile chistice reprezintă 5—10 % din totalul nefropatiilor care duc la dializă și transplant (Gardner, 1984).

Se cunosc mai multe forme de boală chistică renală (tabelul 10.1). Vor fi descrise doar cele mai frecvent întîlnite.

a) Rinichiul polichistic

Polichistoza renală (= boala polichistică) reprezintă o entitate anatomoclinică transmisă autosomal, dominant la adult și recesiv la copil, caracterizată prin prezența și dezvoltarea a numeroase formațiuni chistice care invadează parenchimul ambilor rinichi și duc la mărirea acestora. Boala are o evoluție lentă către insuficiență renală cronică terminală.

Boala polichistică a rinichiului poate fi descoperită la vîrste diferite :

— *la nou-născut* are prognostic fatal fie la naștere, fie la scurt timp după naștere ;

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 10.1

Clasificarea bolilor renale chistice

(după Bernstein, 1973, şi Gardner 1982, 1984)

I. DISPLAZII RENALE

Rinichiul multichistic
Displazia focală şi segmentară
Displazia chistică asociată cu obstrucţia tractului renal inferior
Displazia chistică familială

II. BOALA POLICHISTICĂ

Boala polichistică a copilului
Boala polichistică a adultului

III. CHISTURI RENALE ÎN SINDROAME EREDITARE

Sindromul Meckel
Sindromul cerebrohepatorenal Zellweger
Distrofia toracică asfixiantă Jeune
Sindromul complexului sclerozei tuberculoase şi boala Lindau
Chisturile corticale în sindroamele de malformaţii multiple

IV. CHISTURI RENALE CORTICALE

Boala chistică glomerulară difuză
Microchistele corticale periferice
Microchistele corticale juxtamedulare
Chisturi simple, solitare şi multiple

V. AFECŢIUNI CHISTICE ALE MEDULAREI RENALE

Sindromul chistic al nefronoftiziei medulare

VI. CHISTURI RENALE PARENCHIMATOASE DIVERSE

Inflamaţia şi necroza
Neoplaziile
Endometrioza
Hematoamele intrarenale traumatice

VII. CHISTURI RENALE EXTRAPARENCHIMATOASE

Chistul pielogenic (diverticulul pelvic)
Chistul parapelvic (limfangiectazia)
Chistul perinefric

— *la copil* (= polichistoza juvenilă cu fibroadenomatoză biliară) este o afecţiune rară în care predomină semnele de hipertensiune portală, manifestările renale fiind latente ;

— *la adult,* îmbracă forma care va fi descrisă în continuare.

Incidenţa este de aproximativ 1 la 1 000 din populaţia generală (Kissane, 1979).

Morfopatologie. Rinichiul polichistic este caracterizat prin prezenţa a numeroase formaţii chistice în grosimea parenchimului renal. Rinichii polichistici bilaterali pot atinge 1—2 kg în greutate. Forma organului este în general păstrată. Suprafaţa prezintă numeroase proeminenţe de la 0,5 la 2 cm diametru. Cavităţile chistice conţin un lichid clar sau uşor hemoragic. Pe secţiune, limita dintre corticală şi medulară este ştearsă. Cea mai mare parte din parenchimul renal este înlocuită prin cavităţi chistice de mărime inegală, distribuite atît în corticală cît şi în medulară şi separate între ele prin benzi albicioase-sidefii. Chisturile situate lîngă hilul renal pot comunica cu calicele.

Microscopic, pereţii chisturilor sînt alcătuiţi dintr-un strat de ţesut conjunctiv căptuşit de celule epiteliale cilindrocubice. Ocazional se întîlnesc muguri epiteliali sau chiar structuri glomerulare, care proemină în cavităţile chistice. Între formaţiunile chistice se găseşte ţesut renal mai mult sau mai puţin modificat. Tubii sînt în mare parte atrofiaţi sau dispăruţi, iar glomerulii prezintă diferite leziuni de tip proliferativ-sclerogen. Arterele mari intrarenale nu sînt modificate. Arteriolele apar parţial îngroşate cu hialinizări ale intimei.

Patogeneza rinichiului polichistic este obscură, fiind emise diferite teorii care iau în considerare factori metabolici, inflamatori sau chiar neoplazici. După Bell, originea rinichiului polichistic trebuie căutată într-o serie de tulburări embriogenetice ca: lipsa de conectare a nefronilor cu bazinetul, reducerea populaţiei nefronale şi dilatarea progresivă a tubilor, ca urmare a unor obstrucţii tubulare (depozite de săruri de calciu, uraţi, oxalaţi ş.a.).

Tabloul clinic este asimptomatic în stadiile precoce, mai ales cînd rinichii nu sînt evident măriţi de volum. Boala este descoperită rareori în adolescenţă şi cel mai frecvent în jurul vîrstei de 40 de ani.

Manifestările clinice şi biologice sînt variate. Durerea lombară sau abdominală cu caracter surd sau colicativ este datorată volumului şi greutăţii crescute a rinichilor, care duc la întinderea pediculilor renali, creşterea tensiunii capsulei renale şi presiunii exercitate asupra organelor vecine. Alteori durerea este cauzată de hemoragiile intrachistice. Durerile se pot însoţi de hematurie şi eliminare de cheaguri sanguine sau calculi. Hematuria este rareori abundentă şi are caracter tranzitoriu. Alteori hemoragia este însă persistentă, necesitînd intervenţie chirurgicală. Există frecvent proteinurie moderată şi semne de infecţie a tractului urinar (leucociturie, bacteriurie semnificativă). Volumul urinar poate fi normal sau crescut şi bolnavii pot prezenta polakiurie, poliurie şi polidipsie. Poate să apară şi hipovolemie prin pierdere de sare, însoţită de episoade de lipotimie. Bolnavii pot prezenta cefalee, astenie şi dispnee de efort, produse de obicei de hipertensiunea arterială. Aceasta poate ajunge la valori ridicate, iar în stadiile avansate se însoţeşte de mărirea inimii. Hipertensiunea arterială poate fi primul semn al bolii şi este atribuită afectării renale.

Examenul fizic poate evidenţia, prin palparea rinichilor, mărirea evidentă şi neregulată a ambilor rinichi care au o consistenţă fermă şi sînt sensibili. Aceasta poate sugera deseori diagnosticul. Mărirea de volum poate să predomine numai la un rinichi sau să fie aparent unilaterală, ceea ce poate crea dificultăţi diagnostice.

Explorarea funcţională renală arată o alterare a capacităţii de concentraţie a rinichilor, iar filtraţia glomerulară diminuează progresiv în cursul bolii. Datele clasice arată că rinichiul polichistic se asociază cu tulburări mai marcate ale echilibrului hidroelectrolitic decît în alte nefropatii cronice. Se pot astfel evidenţia relativ frecvent pierdere de sodiu, tulburări ale metabolismului fosfocalcic (cu calcemia normală sau scăzută şi fosfatemia crescută) şi acidoză hipercloremică. Cercetări mai recente consideră însă că pierderea de sodiu şi acidoza hipercloremică nu sînt caracteristice rinichiului polichistic, fiind legate de instalarea insuficienţei renale (Martinez-Maldondo şi colab., 1977 ; Gardner, 1982).

Examenul radiologic prin urografie i.v. evidenţiază mărimea umbrelor renale cu peste 3 cm precum şi a cavităţilor pielocaliceale, cu alungirea bazinetului şi distorsiunea calicelor care sînt deformate „în semilună", aspectul urografic global fiind anarhic. Arteriografia renală poate arăta în timpul nefrografic prezenţa unor imagini lacunare multiple, de mărime variabilă în ambii rinichi, precum şi evazarea şi distorsiunea sistemului vascular. De asemenea scintigrafia renală poate evidenţia creşterea volumului ambilor rinichi şi prezenţa a numeroase lacune, corespunzătoare zonelor în care substanţa radioactivă nu se fixează decît într-un grad redus. Examenul ecotomografic indică de asemenea creşterea volumului ambilor rinichi şi zone lipsite de ecouri.

Pentru **diagnosticul pozitiv** este important examenul fizic şi investigaţiile radiologice care evidenţiază creşterea de volum a rinichilor. Este însă necesară şi anamneza familială care poate sugera diagnosticul la bolnavi cu manifestări renourinare necaracteristice, dar avînd în antecedentele eredocolaterale, la unii membri din familie, cazuri de rinichi polichistic precizat sau cazuri suspecte de deces prin insuficienţă renală cronică în jurul vîrstei de 40—50 de ani. Istoricul familial la pacienţii cu polichistoză este pozitiv în 100% din cazuri dacă anamneza este corectă şi dirijată, iar rudele pacientului sînt bine investigate (Gardner, 1984).

Anomalii asociate. Rinichiul polichistic poate fi însoţit de anomalii polichistice dezvoltate în ficat (1/3 din cazuri) sau alte viscere (pancreas, splină, uter, ovare, testicule etc.), precum şi de anevrisme saculare ale arterelor cerebrale care pot duce la moarte prin hemoragie subarahnoidiană la aproximativ 10—12% din bolnavii cu rinichi polichistic. Mai rareori apar anevrisme ale arterelor sistemice, coarctaţie de aortă, anomalii osoase, hiperuricemie, gută ş.a..

Evoluţia obişnuită este spre insuficienţă renală ireversibilă, asociată cu hipertensiune arterială. Se consideră în prezent că rinichiul polichistic reprezintă ca frecvenţă a treia cauză a insuficienţei renale terminale, după nefropatiile glomerulare cronice şi pielonefrita cronică. O caracteristică a bolnavilor cu rinichi polichistic în stadiul prelungit de insuficienţă renală este aspectul lor relativ bun datorită absenţei frecvente a anemiei, chiar cînd funcţia renală este mult redusă. S-au relatat cazuri cu azotemie marcată şi hematocrit normal sau chiar crescut (Ziegler şi colab., 1981). În mod obişnuit, insuficienţa renală progresează mai lent la bolnavii cu boală polichistică decît în alte nefropatii, dar este mai deseori asociată cu anu-

mite complicaţii ale uremiei prelungite, cum ar fi crizele de gută, tulburările osteoarticulare şi cele neurologice.

Prognosticul este variabil şi depinde de apariţia complicaţiilor. La unii bolnavi, evoluţia bolii este foarte lentă, chiar timp de 40—50 de ani, iar durata de viaţă este apropiată de cea normală. Apariţia insuficienţei renale manifeste agravează prognosticul, supravieţuirea fiind în medie de 4—5 ani de la instalarea acesteia. Înainte de aplicarea dializei cronice sau a transplantării renale, bolnavii decedau în jurul vîrstei de 50 de ani. În prezent, doar aproximativ jumătate din bolnavi mor prin uremie, 15 % decedînd prin complicaţii cardiovasculare (hemoragie cerebrală, insuficienţă cardiacă congestivă) sau prin afecţiuni intercurente (Kissane, 1979; Gardner, 1984).

Complicaţiile bolii polichistice a rinichilor sînt numeroase, deseori imprevizibile, şi pot constitui semnul revelator al bolii.

— *Hematuria* masivă are o durată de cîteva zile şi survine spontan sau după traumatisme abdominale minime. Poate duce la obstrucţia căilor urinare prin cheaguri şi la anurie. Hematuria se datorează rupturii unor chiste sau litiazei renale asociate bolii.

— *Infecţia urinară* se poate instala în mod lent sau în urma unor explorări endoscopice. Alte complicaţii infecţioase pot fi legate de supuraţia unuia sau mai multor chisturi sau de pionefroză, care pot fi urmate de instalarea unei stări septice cu prognostic foarte grav.

— *Retenţia acută intrachistică* se manifestă prin dureri lombare violente, creşterea de volum a rinichiului respectiv, febră, agravarea insuficienţei renale şi uneori instalarea unui episod anuric. Retenţia acută intrachistică poate fi urmarea unor hemoragii intrachistice, a unei litiaze renale infectate sau a unei supuraţii localizate.

— *Litiaza renală* se manifestă prin colici renale, hematurie persistentă şi recidivantă, infecţie urinară sau prin alte complicaţii. Uneori apare şi nefrocalcinoza (Gardner, 1984).

— *Hipertensiunea arterială* poate apare oricînd, în cursul evoluţiei bolii. În cazul în care hipertensiunea arterială este asociată cu o insuficienţă renală severă, prognosticul este grav deoarece evoluţia duce rapid la stadiul terminal.

— *Insuficienţa renală acută* reversibilă poate surveni în cadrul unor episoade de agravare a insuficienţei renale, cu scăderea diurezei pînă la anurie şi creşterea ureii sanguine pest 250 mg %. Cauza insuficienţei renale acute poate fi : infecţia, hemoragia, obstrucţia ureteropelviană (litiaza), intervenţiile chirurgicale, manevrele endoscopice sau depleţia sodică. Aceasta din urmă este produsă consecutiv pierderii urinare de sodiu şi este favorizată de starea de acidoză hipercloremică frecvent întîlnită la aceşti bolnavi, putînd fi agravată de un regim desodat inadecvat şi de pierderi extrarenale prin vărsături şi diaree.

Tratament. Rinichiul polichistic nu are un tratament specific. De importanţă deosebită este profilaxia, în familiile cu risc, pe baza consultaţiilor genetice (Sahney şi colab., 1983). Terapia rămîne simptoma-

tică fiind bazată pe aplicarea unor măsuri dietetice și medicamentoase pentru prevenirea eventualelor dezechilibre hidroelectrolitice legate de boala de bază, precum și pe evitarea complicațiilor acute.

Se vor interzice eforturile intense care pot declanșa hematuria sau care implică riscul unor traumatisme abdominale cu consecințe grave. În plus, se va evita pe cît posibil cateterismul urinar sau alte explorări instrumentale ale tractului urinar, pentru a evita riscurile infecției.

În cazul apariției infecției urinare, se va aplica un tratament prompt cu antibiotice adecvate. Hipertensiunea arterială va fi tratată în toate cazurile, deoarece influențează negativ evoluția bolii.

La instalarea insuficienței renale vor fi aplicate măsuri generale nespecifice, iar pacienții vor fi controlați în mod regulat, pentru recunoașterea precoce a deficitului funcțional, a tulburărilor hidroelectrolitice, hipertensiunii arteriale sau insuficienței cardiace congestive, tulburări care necesită un tratament adecvat.

Regimul dietetic trebuie să urmărească menținerea unei stări nutriționale satisfăcătoare, fără a se impune restricții proteice excesive, deoarece deteriorarea stării de nutriție favorizează apariția tulburărilor neurologice. Se va evita o restricție severă de sare, permițîndu-se 1—3 g pe zi, chiar în cazul apariției hipertensiunii arteriale, pentru a împiedica depleția sodică și a combate acidoza hipercloremică.

Tratamentul *complicațiilor* este dificil. În caz de hematurie importantă, este necesară împiedicarea formării de cheaguri care pot determina un sindrom de obstrucție intrachistică. În acest scop nu se va recomanda medicație hemostatică și se va favoriza drenarea sîngelui prin creșterea diurezei.

În caz de insuficiență renală acută anurică prin retenție acută intrachistică, se va lua în considerare aplicarea eventuală a cateterismului ureteral pentru înlăturarea obstacolului și restabilirea diurezei luîndu-se măsuri stricte pentru evitarea suprainfecției. Poate fi necesară uneori aplicarea hemodializei, asociate în cazuri speciale cu decompresiunea chirurgicală a chisturilor.

Tratamentul *chirurgical* mai poate fi indicat și în alte complicații acute: litiază obstructivă secundară, cheaguri obstructive, supurație chistică localizată ș.a.

În stadiul terminal al insuficienței renale, se poate asigura supraviețuirea bolnavilor prin aplicarea măsurilor de supleere a funcțiilor renale. Se apreciază că hemodializa iterativă ar oferi rezultate superioare transplantării renale.

b) Boala chistică a medularei renale

Este o afecțiune rară care apare de obicei la adolescenți sau adulți tineri, dar poate fi constatată și la vîrstnici (Swenson și colab., 1974).

Boala reprezintă o anomalie ereditară cu eterogenitate genetică. În caz de ereditate dominantă, se manifestă de obicei ca o insuficiență renală, care apare relativ mai tardiv în cursul vieții și îmbracă în mod obișnuit aspectele bolii chistice a medularei renale. Boala cu ereditate recesivă apare

la o vîrstă mai tînără sub formă de nefronoftizie familială (Bernstein şi Gardner, 1983).

Morfopatologie. Rinichiul este mic de volum şi granular. În medulară şi la nivelul joncţiunii corticomedulare există chisturi de 1—10 mm diametru. Chisturile au la exterior un singur strat de celule epiteliale. Parenchimul renal prezintă glomeruli sclerozaţi şi fibroză periglomerulară, iar majoritatea tubilor sînt atrofiaţi, cu fibroză peritubulară şi interstiţială. Formarea de chisturi este limitată la nivelul rinichilor şi, spre deosebire de rinichiul polichistic, boala chistică a medularei renale nu se asociază cu fibroză hepatică şi/sau anevrisme ale arterelor cerebrale.

La microscopul electronic, se constată o îngroşare neregulată a membranelor bazale tubulare. Celulele care căptuşesc chisturile au o structură mai simplă, conţin uneori numeroase vezicule şi sînt separate de spaţii intercelulare lărgite. Aspectul lor este mai turtit şi ele conţin mai puţini microvili decît celulele tubulare.

În stadiile avansate ale bolii, cortexul renal este extrem de subţire şi atrofic, justificînd termenul de nefronoftizie.

Patogeneza nu este explicată, dar este aproape sigur că intervine un deficit genetic. Este probabil vorba de o tulburare a proceselor metabolice intrinseci, legate de o proteină celulară structurală sau de transportul celular. Este posibil ca procesul să debuteze din interstiţiu, alterînd procesele de difuziune şi transport celular (Bernstein şi Gardner, 1983).

Tabloul clinic nu este caracteristic în faza iniţială, semnele clinice lipsind în mod obişnuit pînă în stadiul avansat al evoluţiei. Se consideră drept o particularitate a tabloului clinic asocierea poliuriei, polidipsiei, pierderii de sare, azotemiei şi anemiei (Van Collenburg şi colab., 1978; Gardner, 1984). Semnul cel mai constant întîlnit este anemia normocitară şi normocromă, care e disproporţionat de severă faţă de gradul insuficienţei renale şi deosebit de rebelă la tratament. Alte semne care apar în faza preazotemică sînt proteinuria în urme sau redusă, scăderea capacităţii de concentraţie (care poate fi primul semn al insuficienţei renale) şi poliuria cu pierdere de sare. Pierderea de sodiu se observă în majoritatea cazurilor fiind uneori foarte marcată. Deficitul de concentraţie şi poliuria survin înainte de instalarea retenţiei azotate şi persistă chiar la valori relativ scăzute ale filtraţiei glomerulare. Hematuria, leucocituria şi infecţia urinară sînt de regulă absente, chiar şi în stadiul de insuficienţă renală. În cazurile instalate înainte de pubertate, se observă întîrziere în creştere şi dezvoltare osoasă defectuoasă de tipul rahitismului. Infecţia tractului urinar nu este frecventă. Hipertensiunea survine inconstant, la aproximativ 30% din cazuri (Gardner şi Evan, 1979). Lipsa hipertensiunii arteriale la majoritatea cazurilor s-ar explica prin pierderile urinare de sodiu. Hipertensiunea arterială, dacă survine, apare, mai ales tardiv, în stadiul de insuficienţă renală marcată, fiind asociată cu retenţie lichidiană. În unele cazuri, examenul histologic a arătat o hiperplazie a aparatului juxtaglomerular, probabil ca un mecanism compensator.

Lipsa anomaliilor urinare, la un copil sau tînăr cu azotemie, trebuie să sugereze boala chistică a medularei renale (Van Collenburg şi colab., 1978).

Probele biologice arată creşterea progresivă a ureii sanguine, creatininemiei, fosfatazei alcaline, fosfatemiei și scăderea calciului seric și bicarbonaților.

Examenul radiologic. Urografia i.v. poate indica o reducere a umbrelor renale, iar stabilirea diagnosticului necesită deseori nefrotomografie cu doze mari de substanță de contrast, care arată rinichi mici de volum, cu sistem colector slab opacifiat. Uneori pot fi evidențiate chisturi, fie limitate în regiunea medulară, fie diseminate în rinichi. Pielografia ascendentă poate arăta umplerea unor microchişti medulari. Arteriografia renală cu mărirea imaginilor precizează prezența chisturilor multiple, de 1 mm Ø, la joncțiunea corticomedulară, sau chisturi mai mari, pînă la 1 cm Ø, în medulară și corticala internă. Ultrasonografia arată de asemenea chisturi multiple (Sanders, cit. de Ziegler şi colab., 1981; Gardner 1984).

Evoluția este progresivă spre insuficiență renală terminală, fără caractere particulare față de alte insuficiente renale cronice. De obicei bolnavii decedează la pubertate sau înaintea vîrstei de 30 ani, fiind mai rar întîlnite cazuri cu evoluție lentă. Boala reprezintă o cauză frecventă a insuficienței renale cronice terminale în copilărie și explică aproximativ 22% din decesele prin uremie la această vîrstă (Betts şi Forest-Hay, 1973).

În evoluția bolii nu se asociază în mod obişnuit prezența calculilor, probabil din cauza poliuriei și existenței deficitului de concentrație urinară (Martinez-Maldonado şi colab., 1977).

Tratamentul este simptomatic, la fel ca în multe alte nefropatii cu insuficiență renală cronică progresivă. Este necesar controlul repetat al bolnavului, ţinînd seama de scăderea capacității de concentrație și de deficitul reabsorbției tubulare a clorurii de sodiu, pentru a evita și corecta eventualele episoade de insuficiență renală funcțională reversibilă, datorate unei depleții de volum sau pierderi excesive de sare. Deși infecția urinară nu este frecventă, se va evita cateterismul căilor urinare. În cazul prezenței infecției urinare, se va institui un tratament antibiotic prompt și adecvat. În stadiul de insuficiență renală terminală se va aplica tratamentul de supleere a funcțiilor renale prin dializă cronică şi transplantare renală.

c) Boala medulară renală spongioasă (boala Cacchi şi Ricci)

Boala este cunoscută și sub denumirea de „ectazie canaliculară calicială" și reprezintă o anomalie congenitală care apare în mod obişnuit la 40—50 ani, ca o afecțiune izolată nefamilială, avînd o incidență de 0,005% (Kissane, 1979).

Morfopatologie. Afecțiunea poate interesa un singur rinichi, dar survine bilateral în 75% din cazuri (Butler şi colab., 1973). Se caracterizează prin prezența unor dilatații chistice multiple ale canalelor colectoare la nivelul capilarelor renale. Chisturile sînt de mărimea unui bob de mazăre şi pot conține calculi de fosfat de calciu, oxalat de calciu sau fosfat amoniaco-magnezian, atunci cînd comunică cu canalele colectoare.

Tabloul clinic. Boala este benignă, evoluează mult timp asimptomatic şi se manifestă mai ales prin complicaţiile litiazei: colică renală, hematurie micro- sau macroscopică, infecţie urinară şi nefrocalcinoză. De menţionat că litiaza apare la 60—80% din pacienţi (Butler şi colab., 1973). Calculii pot fi de dimensiuni mici (1—5 mm Ø), fiind dispuşi radiar în regiunea papilelor renale. La dezvoltarea hipercalciuriei, litiazei calcice şi nefrocalcinozei, poate contribui şi coexistenţa unui hiperparatiroidism (Dhanwada şi colab., 1977). Afecţiunea nu se însoţeşte de hipertensiune arterială şi nici de anomalii hematologice. În cazurile complicate capacitatea de concentraţie a urinii poate fi diminuată şi pot apărea tulburări de acidifiere. Filtraţia glomerulară rămîne normală în tot cursul vieţii, la 75—80% dintre bolnavi (Granberg şi colab., 1971).

Examenul radiologic. Radiografia renală pe gol sau urografia i.v. pot evidenţia prezenţa unor mici calcificări în regiunea piramidelor renale, fie izolate, fie mai ales grupate, şi se pot remarca diverse aspecte, eventual asociate în acelaşi rinichi: dilatarea simplă a tubilor contorţi, în formă de evantai; prezenţa de diverticuli şi chisturi, în formă de buchet; modificări chistice de mărime egală, în formă de strugure; aglomerări de chisturi de formă şi mărime inegală, cu aspect de mozaic(Vogler, 1974).

Evoluţia este favorabilă în absenţa infecţiei şi nefrocalcinozei, iar funcţia renală rămîne practic normală.

Prognosticul este strîns legat de dezvoltarea calculilor, infecţiei şi hidronefrozei. Este posibilă dezvoltarea unei pielonefrite cronice şi a insuficienţei renale cronice. Un alt factor prognostic este asocierea cu un hiperparatiroidism, care duce la hipercalciurie, nefrocalcinoză şi risc crescut de infecţie urinară.

Tratamentul se bazează pe prevenirea şi corectarea complicaţiilor (infecţia renală, nefrocalcinoza, calculii renali recidivanţi). Se recomandă ingestie crescută de lichide. În cazul în care se găseşte o hipercalciurie, se vor administra tiazide şi se va investiga metabolismul paratiroidian. În caz de acidoză tubulară renală, se recomandă tratament alcalinizant adecvat. Numai la bolnavii cu leziuni distructive acute severe prin calcul, este indicată intervenţia chirurgicală.

d) Chisturile renale simple

Pot apărea izolat sau sînt multiple. Chisturile simple provin din diverticuli ai tubului distal sau ai canalului colector, uneori fiind în legătură cu o uropatie obstructivă.

Morfopatologie. Chisturile simple sînt mai frecvente la vîrstnici (Baert şi Steg, 1977). Ele apar fie ca formaţiuni chistice mari (chistul mare seros sau solitar) (fig. 10.3), fie ca formaţiuni chistice mici (chisturi seroase primare). Dacă chisturile sînt multiple şi dispersate în grosimea parenchi-

mului renal, este dificil de a face diagnosticul diferențial cu rinichiul polichistic.

Tablou clinic. Majoritatea chisturilor renale simple sînt descoperite întîmplător la pacienți asimptomatici. Chisturile foarte mari pot produce dureri sau jenă abdominală sau în regiunea lombară. Modificările urinare sînt de regulă absente. Hematuria este doar în mod excepțional prezentă, survenind cînd chistul renal se rupe în sistemul colector. Hipertensiunea arterială este extrem de rară și apare doar în cazul unor chisturi mari cu diametrul peste 5 cm, cînd poate interveni un mecanism de tip Goldblatt.

Examenul radiologic. Urografia i.v. trebuie asociată cu tomografia și cu administrarea unor doze mari de substanță de contrast. Aspectul caracteristic este de imagine ovală sau rotundă radiotransparentă în centru, net delimitată de parenchimul renal învecinat care apare deplasat, iar pe conturul renal se observă o proeminență caracteristică (Becker și Schneider, 1975).

Diagnosticul este dificil, deoarece peste 30% din chisturile renale simple sînt numai intraparenchimatoase (Ziegler și colab., 1981). Poate fi necesară uneori, în aceste cazuri, ultrasonografia care evidențiază zone rotunde sau ovale, lipsite de ecouri. De mare ajutor în stabilirea diagnosticului este tomografia computerizată. Diagnosticul poate fi confirmat și prin puncția percutană a chistului. La bolnavii care au modificări nefrotomografice și ultrasonografice atipice și la care se pune problema intervenției chirurgicale, puncția chistului și injectarea substanței de contrast permit precizarea diagnosticului. Examenul lichidului chistic poate exclude prezența semnelor de malignitate.

Evoluția. Orice chist simplu al rinichiului poate duce la obstrucția unuia sau mai multor calice, la formare de calculi sau atrofie renală localizată și rareori se complică cu hipertensiune arterială (Mang și colab., 1978).

Tratament. Chisturile renale izolate pot fi uneori puncționate percutanat injectîndu-se o substanță sclerozantă, dar în general este preferat tratamentul chirurgical.

Bibliografie

BAERT L., STEG A., *Is the diverticulum of the distal and collecting tubules preliminary stage of the simple cyst in the adult?*, J. Urol., 1977, *118*, 707.

BECKER J. A., SCHNEIDER M., *Simple cyst of the kidney*, Semin. Roentgenol., 1975, *10*, 103.

BERNSTEIN J., *The classification of renal cysts*, Nephron, 1973, *11*, 91.

BERNSTEIN J., GARDNER K. D., *Hereditary tubulo-interstitial nephropathies*, in : *Tubulo-interstitial nephropathies* (Cotran R. S., ed.), Churchill-Livingstone, New York, 1983, p. 335.

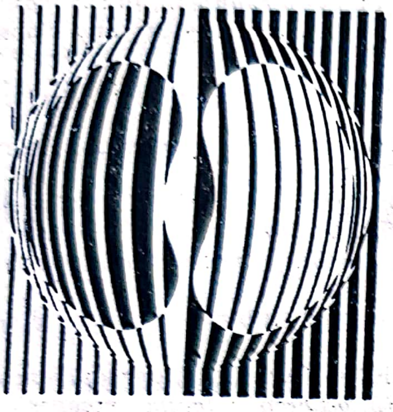
BETTS P. R., FORREST-HAY I., *Juvenile nephronophthisis*, Lancet, 1973, *2*, 475.

BUTLER M. R., DEVINE H. R., O'FLYNN J. D., *Medullary sponge kidney : review of the literature and presentation of 33 cases*, J. Irish Med. Assoc., 1973, *66*, 5.

DALGAARD O. Z., *Polycystic disease of the kidney*, in : *Disease of the kidney* (Strauss B. M., Welt G.L., eds.), 2nd ed., Little Brown, Boston, 1971, p. 1223.

Capitolul 11

RINICHIUL



în boli eredofamiliale și tulburări similare cu altă etiologie

Dintre bolile ereditare ale rinichiului vor fi menționate cele mai frecvent întîlnite în practică, și anume :

• *Bolile eredofamiliale cu afectare predominant glomerulară :*

— nefrita ereditară cronică cu surditate (sindromul Alport)

— *angiokeratoma corporis diffusum universale* (boala Fabry)

— osteoonicodisplazia (sindromul „unghie-rotulă”)

— sindromul nefrotic congenital (tipul finlandez)

— nefropatia din anemia drepanocitară familială

— alte boli eredofamiliale cu afectare predominant glomerulară.

• *Bolile eredofamiliale cu afectare predominant tubulară :*

— defecte tubulare renale ale transportului fosfatului

— defecte tubulare renale ale transportului aminoacizilor

— tulburări ale transportului glucozei

— sindromul Fanconi

— diabetul insipid nefrogen (vasopresinorezistent)

— acidoza tubulară renală.

A. BOLI EREDOFAMILIALE CU AFECTARE PREDOMINANT GLOMERULARĂ

a) Nefrita ereditară cronică cu surditate (sindromul Alport)

Este una dintre nefropatiile glomerulare eredofamiliale relativ frecvente, ea atingînd 1/6 din pacienții cu afecțiuni glomerulare familiale. Se întîlnește în 6,3% din biopsiile renale (Waldherr, 1982).

Boala este transmisă autosomal dominant cu penetranță variabilă și este descoperită mai frecvent la sexul masculin, îndeosebi la copii și tineri, la mai mulți membri ai aceleiași familii (O'Neill și colab., 1978).

Tabloul clinic este reprezentat în primul rînd o de surditate de percepție în special la sunete de înaltă frecvență. Clinic este manifestă la 30—50% din pacienți, dar poate fi descoperită prin audiometrie (Perkoff, 1971).

Scanned with OKEN Scanner

Pot exista diverse alte anomalii care apar uneori fără să se asocieze cu surditatea : oculare (asferofakie, lenticonus, miopie, retinită pigmentară, amauroză) ; trombocitare (megacitoză trombocitară, trombocitopenie) ; alte anomalii (hiperprolinemie, disfuncţie cerebrală, hipoparatiroidism, aminoacidurie).

MANIFESTĂRILE RENALE

Nu există o relaţie constantă între gravitatea surdităţii şi severitatea atingerii renale.

Morfopatologic. Sindromul Alport este o nefropatie ereditară progresivă, care după aspectele morfologice a fost etichetată sub diferite denumiri : glomerulonefrită, pielonefrită, nefrită interstiţială.

În microscopie optică glomerulii sînt atrofiaţi cu fibroză interstiţială şi discret infiltrat limfocitar. Un aspect caracteristic îl constituie prezenţa unor plaje sau insule de celule spumoase în interstiţiu sau la nivelul tubilor renali, celule considerate a fi de origine epitelială sau histocitară. Celulele spumoase nu sînt însă patognomonice sindromului Alport. Tubii renali prezintă diferite grade de atrofiere, iar vasele intrarenale sînt sediul unei fibroze a intimei. În cazurile incipiente glomerulii prezintă modificări minime cu o creştere a matricii mezangiale, cu sau fără scleroză segmentară. Membrana bazală glomerulară prezintă diferite grade de îngroşare. Leziunile vasculointerstiţiale sînt mai discrete, iar prezenţa celulelor spumoase este mai puţin frecventă.

În imunofluorescenţă s-au evidenţiat inconstant depozite de IgM, IgG şi IgA de-a lungul membranei bazale glomerulare, cu o distribuţie focal-segmentară.

În microscopie electronică, un aspect caracteristic îl constituie deformarea, lamelarea şi fragmentarea laminei densa ca şi subţierea membranei bazale glomerulare. În glomeruli se remarcă modificări focale limitate la cîteva anse capilare, cu fuziunea proceselor podocitare. Cu timpul, membrana bazală apare în totalitate îngroşată.

Diagnosticul diferenţial al sindromului Alport trebuie făcut cu glomerulonefrita cu leziuni minime, cu glomerulonefrita endoteliomezangială şi cu glomerulonefrita proliferativă focală.

Patogeneza nu este cunoscută. Date recente arată că în determinismul bolii intervine mai puţin probabil un mecanism imunologic. Sediul iniţial al afecţiunii este membrana bazală, iar mecanismul este probabil legat de un defect al genelor care reglează structura colagenică comună membranelor bazale glomerulare, capsulei lenticulare anterioare şi urechii interne (Spear, 1983).

Tablou clinicobiologic. Manifestările renale se caracterizează prin hematurie recidivantă, masivă sau microscopică, deseori accentuată de eforturi fizice sau de infecţii respiratorii. Hematuria se asociază uneori cu dureri lombare sau abdominale difuze şi, foarte rar, cu proteinurie.

În afara acestor semne, pot exista diverse alte manifestări de afectare renală, chiar şi în stadiul de insuficienţă renală terminală (hiper-

tensiunea arterială, infecţia urinară). Pe de altă parte, tabloul morfopatologic poate să nu fie specific, încît diagnosticul de nefrită ereditară trebuie confirmat şi prin investigarea altor membri ai familiei.

Evoluţia are loc în cîţiva ani de la apariţia hematuriei pînă la instalarea unei insuficienţe renale lent progresive. Majoritatea bolnavilor ajung de obicei în stadiul de insuficienţă renală terminală înaintea vîrstei de 50 de ani. Femeile cu nefrită ereditară nu fac în mod obişnuit insuficienţă renală progresivă (Chazan, 1984).

Tratamentul este doar simptomatic, dar s-a relatat şi o posibilă ameliorare după tratament cu Ciclofosfamidă şi Prednison (Campbell şi colab., 1973). În stadiul de insuficienţă renală terminală, se poate aplica cu rezultate bune dializa cronică şi transplantarea renală.

b) **Angiokeratoma corporis diffusum universale** (boala Fabry)

Este o afecţiune ereditară caracterizată printr-un defect al metabolismului glicosfingolipidelor. Boala este produsă prin activitatea tisulară deficitară a unei alfagalactozidaze specifice (ceramidtrihexozidază). Această deficienţă duce la acumularea de glicosfingolipide neutre în numeroase ţesuturi, printre care şi în rinichi (Gubler şi colab., 1978).

Tabloul clinic este reprezentat de leziuni papuloase punctiforme, roşii-purpurii, la nivelul membrelor inferioare, fără hipoalbuminemie, cu acroparestezii, accidente coronariene şi/sau cerebrale şi distrofie corneană. La femei lipsesc leziunile cutanate tipice şi, chiar în lipsa afectării cardiace sau renale, pot apărea edeme periorbitare şi la membrele inferioare.

MANIFESTĂRILE RENALE

Sînt frecvente, fiind reprezentate de hematurie şi proteinurie moderată. Sindromul nefrotic este cu totul neobişnuit. În urină, în ser şi la nivelul ţesuturilor, se evidenţiază o scădere a alfagalactozidazei specifice. În urină pot fi constatate celule spumoase caracteristice, încărcate cu lipide, conţinînd figuri mielinice colorabile metacromatic cu albastru de toluidină. Uneori pacienţii pot prezenta anomalii funcţionale mai severe: diabet insipid nefrogenic sau acidoză tubulară renală distală. Hipertensiunea arterială este de obicei uşoară. Afectarea renală apare rareori înaintea vîrstei de 20 de ani şi progresia este lentă. Manifestările renale sînt cel mai deseori nespecifice, iar diagnosticul este în mod obişnuit suspectat pe baza semnelor extrarenale (Glassock, 1984).

Morfopatologie. Un aspect caracteristic histologic îl constituie leziunile de vacuolizare spumoasă a celulelor podocitare şi ale epiteliului capsular. Modificări similare au loc şi în epiteliul tubular, mai ales în ansa Henle şi în tubul contort distal. În citoplasma celulelor spumoase se găseşte un material sudanofil, birefringent, PAS-pozitiv. Arteriolele hilului glomerular sînt îngroşate şi prezintă vacuolizări ale miocitelor. În cazurile de atingere severă a rinichiului, glomerulii prezintă îngroşări ale membra-

nelor bazale capilare și ale mezangiului ca urmare a depozitelor de material hialin și sudanofil dispuse în poziție endocapilară. Tubii apar atrofiați sau complet dispăruți. Țesutul interstițial este sediul unui discret infiltrat limfocitar. La microscopul electronic, se evidențiază în celulele spumoase incluziuni și granule osmiofile, ca și fibrile cu o periodicitate de 50—60 Å.

Evoluția are loc frecvent spre insuficiență renală terminală care survine în jurul vîrstei de 40—50 ani (Gubler și colab., 1978; Grünfeld, 1979; Glassock, 1984).

Tratamentul cel mai rațional pare să fie administrarea unor surse enzimatice exogene. Aceasta s-ar putea realiza prin înlocuirea alfagalactozidazei A prin transplantarea de țesuturi capabile să producă în mod continuu enzima deficitară. După transplantarea renală, s-a constatat o creștere inconstantă a concentrației alfagalactozidazei în ser și în urină și ameliorarea simptomelor extrarenale (rinichiul transplantat reprezentînd probabil sursa enzimei deficitare) (Clarke și colab., 1972).

c) **Osteoonicodisplazia ereditară** (sindromul „unghie-rotulă")

Reprezintă o boală ereditară cu transmisie autosomală dominantă, legată de grupele sanguine ABO și care apare la copii și tineri de ambele sexe.

Tabloul clinic este caracterizat prin leziuni distrofice ale unghiilor și absența uni- sau bilaterală a rotulei. Aceste anomalii sînt asociate cu deformații ale articulațiilor coatelor și diverse leziuni ale oaselor iliace, precum și cu eterocromia irisului.

MANIFESTĂRILE RENALE

Apar la aproximativ 30—40% din pacienți și se traduc prin proteinurie neselectivă și hematurie. Uneori survine un sindrom nefrotic (10%), hipertensiune moderată și insuficiență renală progresivă (Ben-Bassat și colab., 1971; Glassock, 1984).

Morfopatologie. La microscopul optic se evidențiază modificări glomerulare nespecifice, constînd din scleroză segmentară și focală, îngroșări ale peretelui capilar și hipercelularitate mezangială. La microscopul electronic se observă o leziune caracteristică constînd din zone localizate de rarefiere a membranei bazale glomerulare care capătă un aspect „mîncat de molii". Se consideră drept specifică acestei leziuni prezența unor fibrile intramembranoase avînd periodicitatea colagenului matur. În imunofluorescență s-au observat și depozite focale de IgM și C_3, dar patogeneza nu pare să fie imunologică, considerîndu-se că ar fi vorba de o anomalie mezenchimală generalizată (Hoyer și colab., 1972).

Evoluția este în general benignă, doar cu proteinurie persistentă, insuficiența renală instalîndu-se tardiv (Bennett și colab., 1973).

Tratamentul este doar simptomatic. În stadiul de insuficienţă renală, este indicată transplantarea renală, nefiind observate cazuri de recidivă ale nefropatiei.

d) Sindromul nefrotic congenital (tipul finlandez)

Este o boală mai rară, transmisă ereditar cu caracter autosomal recesiv şi care a fost relatată cu o incidenţă mai mare în Finlanda. În afară de cauzele eredofamiliale, sindromul nefrotic congenital survenind la naştere sau în primele 3 luni de viaţă, poate avea cauze multiple : toxice (intoxicaţia cu compuşi organici şi anorganici ai mercurului) ; infecţioase (toxoplasmoza congenitală, sifilisul congenital ; boala congenitală cu virus citomegalic) ; neoplazice (tumora Wilms) ; lupusul eritematos sistemic infantil ; nefropatii glomerulare primare (cu leziuni minime, membranoase, cu hialinoză segmentară şi focală) (Hoyer, 1984).

Tablou clinicobiologic. Sindromul nefrotic congenital de tip finlandez se caracterizează prin apariţia unei proteinurii masive, la naştere sau la scurt timp după naştere, mai ales la nou-născuţi cu greutate scăzută. Proteinuria se însoţeşte de sindrom nefrotic, ascită, anasarcă şi policitemie. Filtraţia glomerulară este iniţial normală, dar evoluţia este progresivă. Majoritatea bolnavilor decedează prin insuficienţă renală sau complicaţii ale sindromului nefrotic în primul an de viaţă.

Morfopatologic se constată un proces de scleroză glomerulară, asociat cu dilataţia microchistică a tubilor contorţi proximali.

Diagnosticul poate fi stabilit şi intrauterin cînd există un istoric familial caracteristic şi se constată o concentraţie crescută de alfafetoproteină în lichidul amniotic şi în serul matern.

Patogeneza este necunoscută. Se consideră că este vorba de o anomalie a metabolismului membranei bazale glomerulare.

Sindromul nefrotic congenital de tip finlandez nu are un **tratament** specific (Seppala şi colab., 1976 ; Thom şi colab., 1977), fiind indicat un tratament simptomatic. Un tratament specific poate fi aplicat în cazul cînd sindromul nefrotic congenital are cauze cunoscute (tratament antiluetic, nerespectarea întreruperii expunerii la toxice etc.).

În acest tip de sindrom nefrotic tratamentul cu glucocorticoizi sau imunosupresoare este contraindicat. Transplantarea renală este singurul tratament recomandabil în sindromul nefrotic congenital care duce la insuficienţă renală (Hoyer, 1984).

e) Alte boli eredofamiliale cu afectare predominant glomerulară

Pot fi asociate cu diverse grade de proteinurie, hematurie şi azotemie. Sînt mult mai rar întîlnite în practică şi dintre ele pot fi menţionate : lipo-

distrofia parţială sau totală, febra mediteraneană familială cu amiloidoză, sindromul urticarie-surditate-amiloidoză, osteoliza ereditară, deficitul de lecitincolesterolaciltransferază ş.a. (Glassock, 1984).

B. BOLI EREDOFAMILIALE CU AFECTARE PREDOMINANT TUBULARĂ

a) Defecte tubulare renale ale transportului fosfatului

Se pot întîlni defecte ereditare ale transportului tubular al fosfatului, fie în rahitismul rezistent la vitamina D, fie în cadrul tulburării generalizate a transportului tubular renal, cunoscută ca „sindrom Fanconi".

*** Rahitismul rezistent la vitamina D**

Este o afecţiune ereditară dominantă, bine definită, care apare în special la sexul masculin, debutînd în primul sau al doilea an de viaţă.

Tablou clinicobiologic. La *copil*, manifestările clinice sînt reprezentate de deficitul de creştere (nanism renal) asociat cu anomalii ale scheletului, cu sau fără rahitism. Mai pot fi observate fracturi ale oaselor lungi şi modificări de tip rahitic ale coloanei vertebrale, bazinului şi extremităţilor, precum şi „mătănii" costale. Un semn precoce al bolii este prezenţa anomaliilor dentare (fracturi dentare, abcese şi fistule gingivale). Mai rareori apar deformaţii craniofaciale. De obicei, manifestările bolii nu pot fi evidenţiate după primul an de viaţă, cînd copilul începe să meargă (Rasmussen şi Anast, 1978). Aceste tulburări nu se însoţesc de manifestările observate în carenţa de vitamină D şi în rahitismul sensibil la această vitamină (slăbiciune musculară, tetanie şi convulsii).

La *adult*, boala se manifestă prin semne de osteomalacie (fracturi patologice, osteoliză şi creşterea fosfatazei alcaline). În plus, pot apărea osteofite la nivelul inserţiilor musculare şi periarticulare, ducînd la limitarea importantă a mişcărilor. Există uneori şi semne de compresiune medulară datorită endostozei din canalul rahidian (Williams şi Winters, 1978).

Radiologic apar modificări de tip rahitic la nivelul metafizelor proximale tibiale şi distale femurale. Se pot evidenţia fracturi patologice sau fracturi adevărate la nivelul oaselor lungi.

Biologic, afecţiunea se caracterizează prin hipofosfatemie, care reprezintă semnul cel mai caracteristic şi poate fi prezentă de la naştere sau se dezvoltă în primele 6—12 luni de viaţă. Odată cu instalarea hipofosfatemiei, rata creşterii scheletice diminuează, iar dezvoltarea osoasă este întîrziată. Hipofosfatemia se asociază cu creşterea fosfatazei alcaline. Calciul seric este normal, ca şi nivelul PTH-ului circulant, care este rareori

crescut. În toate cazurile se observă un deficit al absorbţiei gastrointestinale a calciului şi fosfatului. pH-ul sanguin, bicarbonatul, K^+ şi Mg^{++} plasmatic sînt normale (Williams şi Winters, 1978).

MANIFESTĂRILE RENALE

În rahitismul rezistent la vitamina D nu apar semne clinice renale, iar examenul de urină nu arată prezenţa proteinuriei sau a anomaliilor de sediment. Este caracteristică diminuarea reabsorbţiei tubulare renale a fosfatului care duce la fosfaturie excesivă. Aceasta se asociază cu diminuarea excreţiei urinare a calciului.

Funcţiile renale (filtraţia glomerulară, fluxul plasmatic renal, capacitatea de concentraţie şi diluţie) sînt normale. De asemenea nu se constată tulburări în reabsorbţia tubulară a aminoacizilor şi în capacitatea de acidifiere a urinii.

Patogeneza nu este precizată. Iniţial s-a considerat că mecanismul primar este reabsorbţia intestinală deficitară a calciului care duce la hipocalcemie şi hiperparatiroidism secundar. Se inhibă astfel reabsorbţia tubulară proximală a fosfatului şi rezultă hiperfosfaturie şi hipofosfatemie cu mineralizare deficitară a oaselor.

În prezent, mecanismul de bază este considerat a fi un defect primar al reabsorbţiei tubulare a fosfatului (Glorieux şi Scriver, 1972).

Evoluţia este uneori favorabilă, cu tendinţa de ameliorare la pubertate, dar boala este rezistentă la tratament şi poate implica diverse complicaţii osoase.

Tratamentul încercat în trecut cu doze mari de vitamină D nu a dat în general rezultate satisfăcătoare. S-au utilizat 10 000 — 25 000 UI vitamină D la copii şi tineri şi pînă la 300 000 UI pe zi sau chiar mai mult la adulţi. Cu toate că se observă o vindecare parţială a rahitismului, ameliorarea ratei de creştere este foarte redusă, iar concentraţia fosforului plasmatic nu creşte suficient. În plus, tratamentul cu doze mari de vitamină D implică risc de supradozaj, toxicitate şi de alterare funcţională renală. Nici administrarea terapiei cu 25-(OH)-vitamina D_3 sau cu 1,25-$(OH)_2$ vitamină D_3 nu duce la corectarea tulburărilor biochimice şi vindecarea leziunilor osoase.

Cele mai bune rezultate se obţin cu o combinaţie de fosfat neutru pe cale orală, în doze de 1—4 g/zi, divizate în cinci doze, şi vitamină D_2 10 000 pînă la 50 000 UI pe zi sau cu 1,25-$(OH)_2$-D_3 sau cu 1-alfa-(OH)-D_3 (Glorieux şi Scriver, 1972; Rasmussen şi Anast, 1978).

b) Defecte tubulare renale ale transportului aminoacizilor

Reprezintă un grup de afecţiuni caracterizate printr-o excreţie anormal de crescută de aminoacizi în urină. Aminoaciduria poate fi rezultatul unui defect metabolic, a unui defect de transport tubular sau a unei combinaţii a celor două mecanisme.

Tulburările de transport tubular renal pot interesa diverse grupe de aminoacizi (monoaminomonocarboxilici, diamino-, iminodicarboxilici și betaaminocarboxilici).

Mai importante în practică sînt tulburarea transportului aminoacizilor neutri (monoaminomonocarboxilici) și cistinuria.

* Boala Hartnup

Este o tulburare a transportului renal care interesează întregul grup al aminoacizilor monoaminomonocarboxilici (metionina, triptofanul, histidina). Transportul tubular al altor grupe de aminoacizi nu este modificat.

Tablou clinicobiologic. Boala se caracterizează prin manifestări similare cu pelagra. Apar astfel erupții cutanate pelagroide pe suprafețele expuse, în primul rînd la mîini, picioare și față. Leziunile cutanate sînt de tip eritematos, simetrice și net delimitate de pielea neafectată. Acestea apar intermitent, au o severitate variabilă și se asociază de obicei cu manifestări neurologice (cefalee, ataxie cerebeloasă) și tulburări psihice (labilitate emoțională, delir, halucinații, întîrziere în dezvoltarea mentală). Manifestările neuropsihice pot apărea independent de leziunile cutanate. Concomitent, apare în special la copii diaree cronică și creșterea concentrațiilor de indicani și indoli în scaune.

Patogeneza se explică printr-o anomalie a transportului aminoacizilor neutri la nivelul intestinului, anomalie comparabilă cu defectul transportului renal. Din cauza absorbției deficitare a triptofanului din lumenul intestinal, bacteriile intestinale duc la o producție crescută de indoli și indicani. Aceștia apar în scaun, dar în parte sînt absorbiți din intestin și excretați prin urină. Deoarece în condiții normale aproape tot necesarul zilnic de nicotinamidă provine din metabolismul triptofanului alimentar, dacă acesta este absorbit deficitar se produce deficitul de nicotinamidă și tabloul clinic al bolii (Milne, 1981).

MANIFESTĂRILE RENALE

Se caracterizează prin aminoacidurie de tip neutral, evidențiabilă cromatografic. Se constată astfel o excreție de 5 — 20 de ori mai mare decît cea normală a acestor aminoacizi (alanină, serină, treonină, asparagină, glutamină, valină, leucină, izoleucină, fenilalanină, tirozină, triptofan, histidină și citrulină).

Evoluția are loc cu pusee de exacerbare și remisiune, avînd tendința de a fi mai severă în copilărie.

Tratamentul se bazează pe aplicarea unui regim dietetic bogat în proteine, fiind dovedit că puseele de reactivare clinică sînt asociate cu o stare de nutriție deficitară.

Este de asemenea recomandabilă suplimentarea dietei cu nicotinamidă pe cale orală (40—200 mg/zi), precum și tratamentul în cure de scurtă durată cu neomicină pe cale orală, în perioada puseelor de exacerbare, pentru modificarea florei intestinale (Milne, 1981; Roth și Segal, 1979).

* Cistinuria

Este o altă tulburare a transportului tubular renal care interesează un grup specific de aminoacizi cuprinzînd cistina şi aminoacizii dibazici (lizina, arginina, ornitina). Cistinuria are un caracter ereditar, fiind transmisă autosomal-recesiv. Defectul transportului acestor aminoacizi este situat la nivelul marginii „în perie" a epiteliului tubilor renali şi al celulelor epiteliale intestinale.

Morfopatologie. La nivelul rinichiului, în stadiile iniţiale, modificările structurale sînt minime sau absente. Se pot întîlni glomeruli de tip fetal şi inconstant celule podocitare multinucleate. În interstiţiu, se remarcă edem cu discretă fibroză şi cristale de cistină, delimitate de un infiltrat limfohistiocitar. Pe măsură ce boala avansează, apar modificări glomerulare caracterizate prin îngroşări ale mezangiului şi colaps capilar. Unii glomeruli prezintă cicatrice fibroase segmentare sau globale. La nivelul tubilor, îndeosebi segmentele proximale şi distale sînt dilatate, cu un epiteliu turtit, endoteliform, iar inconstant se pot întîlni celule gigante multinucleate. Alţi tubi sînt atrofiaţi cu îngroşarea membranei bazale. Epiteliul tubular poate prezenta leziuni de distrofie vacuolară ca urmare a stării de hipokaliemie. În stadiile avansate ale bolii, tabloul lezional este dominat de fibroza interstiţială, de infiltratele limfohistiocitare şi de rare plasmocite. În epiteliul tubilor şi în glomeruli, se pot uneori identifica cristale de cistină. Atrofiile tubulare severe, sclerohialinizările glomerulare segmentare sau globale realizează tabloul histologic al unei glomerulonefrite cronice.

Patogeneză. Din cauza defectului în mecanismul de transport a aminoacizilor se produce o excreţie urinară crescută, chiar dacă cantitatea filtrată a acestor aminoacizi este normală sau chiar scăzută. La nivelul membranei celulare bazale şi laterale, lizina, arginina şi ornitina sînt transportate independent de cistină. În cistinurie aminoacizii acumulaţi intracelular pot intra în competiţie pentru eliminarea lor dar odată ajunşi în lumen sînt captaţi datorită defectului de transport al marginii „în perie", încît se poate crea aparenţa unei secreţii de aminoacizi.

Tablou clinicobiologic. Defectul de transport intestinal nu se traduce clinic şi poate fi decelat numai prin evidenţierea excreţiei urinare a unor mari cantităţi de putresceină şi cadaverină, produşi ai decarboxilării bacteriene ai ornitinei şi respectiv lizinei.

MANIFESTĂRILE RENALE

Sînt consecutive precipitării urinare a cistinei cu formarea de calculi, a căror apariţie se explică prin constanta de disociere foarte ridicată a acestui aminoacid (aproximativ 300 mg/l la un pH de 7,5) care face ca solubilitatea sa să nu crească pînă cînd pH-ul urinar nu depăşeşte 7,4. Aceasta face ca, în caz de cistinurie, în limitele fiziologice ale pH-ului urinar, urina să fie atît de saturată cu cistină, încît să se producă frecvent precipitarea şi formarea de calculi. Calculii sînt galbeni, netezi, moi, de formă rotundă sau ovalară.

Prezenţa unor calculi de cistină are valoare diagnostică, indicînd în toate cazurile o cistinurie.

Testul *screening* pentru cistină efectuat cu cianură de nitroprusiat arată o excreţie crescută, depăşind limita normală (60 mg cistină/g creatinină/24 ore). Testul permite depistarea purtătorilor heterozigoţi de cistinurie care au o excreţie crescută (între 60 şi 300 mg), dar care rareori produc calculi de cistină. Dimpotrivă, există cistinurici homozigoţi care excretă peste 300 mg/24 ore şi la care, concentraţia cistinei fiind mult mai ridicată, se ajunge la formarea de calculi. Evidenţierea cristalelor de cistină în urină ridică suspiciunea diagnosticului, dar obligă la determinarea cantitativă a excreţiei de cistină, deoarece poate reflecta numai starea de heterozigot (Coe, 1982).

Calculii de cistină pot fi evidenţiaţi la orice vîrstă, dar cel mai frecvent în a treia şi a patra decadă de viaţă. Se constată că doar 50% din calculii eliminaţi sînt cistinici puri, restul fiind calculi micşti de cistină, calciu şi săruri de magneziu (Bostiom şi Hambraelis, 1964).

Evoluţia litiazei cistinice duce la obstrucţie, infecţie şi insuficienţă renală. Compromiterea funcţiei renale la bolnavii cu cistinurie este doar consecinţa formării de calculi şi nu este în nici un fel legată direct de defectul mecanismului de transport membranar.

Tratament. Anomalia genetică nu poate fi influenţată terapeutic. Singurul tratament eficient constă în ingestia unei cantităţi suficiente de lichide pentru a produce un volum urinar care să poată dizolva cantitatea de cistină excretată zilnic. Deoarece cistina se dizolvă în urină într-o proporţie de aproximativ 300 mg la litru, volumul urinar necesar poate fi calculat prin determinarea cantitativă a excreţiei de cistină. De regulă, este necesară o diureză de cel puţin 3 000 ml/24 de ore, iar fluxul urinar trebuie menţinut ridicat atît în cursul zilei cît şi noaptea. Metoda este utilă în practică şi poate duce chiar la dizolvarea unor calculi deja formaţi (Dent şi colab., 1965).

Tratamentul alcalinizant are o valoare redusă deoarece solubilitatea cistinei începe să crească doar la un pH de peste 7,4, care în practică nu poate fi atins decît prin administrarea unor doze foarte mari de alcaline (peste 2—4 mEq/kg /24 ore).

În cazul cînd litiaza cistinică nu poate fi controlată prin cura de diureză şi regim alcalinizant, se poate recomanda D-Penicilamina care produce cu cistina complexe solubile şi contribuie astfel la prevenirea precipitării cistinei. D-penicilamina poate însă produce frecvent (40—50%) reacţii de hipersensibilizare, de gravitate variabilă, de la raş cutanat pînă la sindrom nefrotic. Aceasta implică obligativitatea monitorizării terapiei cu penicilamină şi urmăririi apariţiei eventualelor semne de atingere renală (proteinuria). Pentru a menţine concentraţia urinară a cistinei sub 200 mg/g de creatinină, este necesară în general doar o doză de 1—2 g D-Penicilamină/zi, divizată în patru doze (Halperin şi Thier, 1980). Eficacitatea terapiei cu D-penicilamină este favorabil influenţată de asocierea unei ingestii crescute de lichide.

S-au mai relatat rezultate favorabile în tratamentul cistinuriei cu glutamină (Miyagi şi colab., 1979).

În stadiul de insuficienţă renală terminală se poate efectua transplantarea renală.

c) Tulburări ale transportului glucozei

Una dintre cele mai comune disfuncţii tubulare renale de origine genetică este reprezentată de glicozuria renală, caracterizată prin excreţia glucozei în urină cu o rată de 1 mg/min sau mai mult, în absenţa hiperglicemiei.

Glicozuria renală poate apărea în condiţii etiologice variate :

— defect primar izolat, fără nici o altă anomalie tubulară ;

— tulburarea generalizată a funcţiei tubulare, de etiologie variată (boli metabolice, agresiuni tubulare toxice, sindrom Fanconi ş.a.) ;

— defect combinat renal şi intestinal (sindromul de malabsorbţie a glucozei şi galactozei) ;

— glicozurie asociată cu alte disfuncţii tubulare specifice (de exemplu glucoglicinuria şi diabetul fosfatic) ;

— forma intermitentă uşoară, cu mecanism patogenetic neprecizat (De Fronzo şi Thier, 1981).

Morfopatologic au fost relatate, în cazuri izolate, unele modificări structurale la nivelul tubilor renali.

Patogeneză. În mod normal, glucoza este filtrată liber la nivelul glomerulului, cantitatea cea mai mare fiind reabsorbită în tubul contort proximal, reabsorbţia efectuîndu-se prin acumulare celulară, împotriva unui gradient de concentraţie, printr-un mecanism de transport activ. Acesta implică un consum de energie şi este dependent de sodiu prin cotransport. Aproximativ 10% din glucoza filtrată este reabsorbită distal, probabil la nivelul ansei Henle şi al canalului colector.

Se consideră că majoritatea cazurilor de glicozurie renală sînt rezultatul unei reduceri a numărului total de unităţi transportoare de glucoză la nivelul tubului proximal, fie al unei diminuări a afinităţii glucozei pentru sistemul transportor datorită unei anomalii structurale.

Datele bazate pe administrarea glucozei în perfuzie şi pe analiza curbelor de titrare a glucozei la pacienţii cu glicozurie renală au dus la diferenţierea a două grupe de pacienţi cu glicozurie tubulară renală : *tipul A* sau clasic, care este asociat cu un transport maxim al glucozei (TmG) redus şi *tipul B* cu TmG normal, dar cu lărgirea curbei de titrare a glucozei.

Diferenţele dintre tipurile A şi B ar putea fi explicate fie pe baza deosebirilor morfologice (tipul A ar fi legat de un dezechilibru anatomic glomerulotubular, iar tipul B de eterogenitatea nefronilor), fie datorită deosebirilor de cinetică enzimatică (Reubi, 1954). Date mai recente pun în discuţie valabilitatea separării celor două grupe distincte de glicozurie pe baza efectuării TmG-ului (Brodehl, 1978).

Diagnostic. Glicozuria renală primară este o afecţiune benignă care persistă din copilărie în tot cursul vieţii şi care rămîne asimptomatică în afara unor condiţii speciale (sarcină sau inaniţie prelungită). În aceste situaţii, pot interveni episoade de hipoglicemie, cetoză sau hipovolemie, în urma unor pierderi urinare excesive de sodiu. Pacienţii sînt în mod obiş-

nuit depistaţi printr-o analiză de rutină a urinii, care evidenţiază prezenţa glucozei, şi sînt iniţial suspectaţi de diabet zaharat.

Diagnosticul implică însă anumite criterii care au fost precizate de Marble (1959):

— prezenţa glicozuriei fără hiperglicemie (excreţia urinară a glucozei poate varia între mai puţin de 10 g/24 ore şi peste 100 g/24 ore);

— glicozuria trebuie să fie dozabilă în toate probele de urină, inclusiv în probele obţinute dimineaţa *à jeun*;

— testele chimice specifice enzimatice, bazate pe utilizarea glucozoxidazei trebuie să confirme că în urină este vorba de glucoză, pentru a se exclude alte meliturii (fructozurie, galactozurie, pentozurie, sucrozurie, manoheptulozurie sau maltozurie). Trebuie de asemenea exclusă o afecţiune renală care se poate asocia cu glicozurie;

— testul de toleranţă orală la glucoză trebuie să fie normal;

— lipsa tulburărilor evidente în utilizarea sau depozitarea glucozei (clasificarea lui Marble, 1959, modificată de Roth şi Segal, 1979; De Fronzo şi Thier, 1981).

Pe baza acestor criterii, incidenţa glicozuriei renale este de 0,2% din totalitatea meliturilor observate pe serii mari (Marble, 1959).

Glicozuria renală poate coexista în mod întîmplător cu diabetul zaharat, ceea ce justifică în plus analizarea corectă a acestor pacienţi (Palacios-Mateos şi colab., 1973).

Au fost propuse şi diverse alte criterii de diagnostic. Astfel, diagnosticul de glicozurie renală trebuie pus doar la pacienţii la care se demonstrează o glicozurie adevărată persistentă, în prezenţa unei concentraţii plasmatice normale sau doar uşor crescute a glucozei (sub 140 mg%) (De Fronzo şi Thier, 1981).

În afară de glicozurie, nu se evidenţiază anomalii de laborator semnificative: filtraţia glomerulară, *clearance*-ul cu PAH*, *clearance*-ul fosfatului şi acidului uric, capacitatea de concentraţie şi diluţie sînt normale.

Tratamentul bolnavilor cu glicozurie renală primară nu este necesar, dar este recomandabilă o ingestie adecvată de glucide, evitarea perioadelor prelungite de post, iar în cazul unor episoade de deshidratare şi cetoză un tratament simptomatic corespunzător.

d) Sindromul Fanconi

Reprezintă o disfuncţie generalizată a transportului tubular renal care are drept consecinţă apariţia fosfaturiei, aminoaciduriei de tip generalizat, glicozuriei, precum şi a altor anomalii ale reabsorbţiei tubulare renale proximale.

Afecţiunea are o etiologie multiplă, putînd fi congenitală ereditară sau cîştigată (dobîndită). Dintre cazurile de sindrom Fanconi congenital/ereditar, numeroase sînt idiopatice, iar unele sînt asociate cu alte anomalii ereditare.

---

* *PAH*, acid paraminohipuric.

La copil, sindromul Fanconi este cel mai deseori asociat cu cistinoza şi, mult mai rar, cu sindromul Lowe (oculocerebrorenal), glicogenoza tip I, intoleranţa ereditară la fructoză, tirozinoza, galactozemia, sindromul Busby, cu sindromul nefrotic congenital, acidoza tubulară renală, osteogeneza imperfectă, boala drepanocitară, sferocitoza sau talasemia. Unele cazuri de sindrom Fanconi idiopatic cu debut în copilărie sînt însă diagnosticate doar la vîrsta adultă.

Dintre bolile ereditare, sindromul Fanconi poate fi cauzat la adulţi mai ales de boala Wilson.

Sindromul Fanconi *dobîndit* poate apărea în cursul următoarelor afecţiuni: amiloidoză, boli maligne, hiperparatiroidism secundar, malnutriţie proteică, hipokaliemie severă, carenţe vitaminice (B_{12}, C, D), arsuri, necroză tubulară acută, hepatopatii alcoolice, hemoglobinurie paroxistică nocturnă, disproteinemii (mielom multiplu, gamopatie monoclonală benignă), sindrom Sjögren, unele nefropatii glomerulare sau interstiţiale şi rejetul grefei renale. Dintre bolile cîştigate asociate cu sindrom Fanconi, de importanţă deosebită sînt cele consecutive acţiunii unor sustanţe nefrotoxice, mai ales prin ingestie de medicamente (tetraciclină expirată, salicilaţi, metilcromonă, streptozotocină), precum şi prin intoxicaţie cu metale grele (bismut, cadmiu, plumb, mercur, uraniu). Sindromul Fanconi mai poate apărea în cursul intoxicaţiei cu alte substanţe cum ar fi: lizol, nitrobenzen şi vitamină B_2 (De Fronzo şi Thier, 1981; Cogan şi colab., 1981; Roth şi colab., 1981).

Patogeneză şi morfopatologie. Patogeneza este în general considerată a fi legată de un defect generalizat de reabsorbţie în tubul contort proximal. Această concepţie este susţinută de evidenţierea unor alteraţii morfologice limitate la nivelul tubului proximal, atît la adult cît şi la copil. Tulburarea reabsorbţiei la nivelul tubului proximal poate fi uneori consecinţa dilacerării reticulului endoplasmic şi mitocondrial, precum şi a inhibiţiei sursei energetice la nivelul ciclului Krebs sau a inhibiţiei enzimelor de transport (inclusiv a Na^+-K^+-ATP-azei) (Kramer şi Gonick, 1970). Mai recent, se consideră că defectul de transport tubular interesează atît tubii proximali, cît şi pe cei distali, fiind asociaţi cu modificări importante în relaţiile dintre mitocondrii şi membranele perimitocondriale ale celulelor proximale şi distale (Bergeron şi colab., 1976). În aceste studii s-a sugerat că defectul de transport ar putea fi reprezentat de un fenomen de eflux celular tubular proximal şi nu de o anomalie primară a reabsorbţiei tubulare proximale.

Tablou clinicobiologic. Sindromul Fanconi se poate caracteriza prin rahitism rezistent la vitamina D sau prin osteomalacie, febră neexplicată de alte cauze, tulburări de creştere, acidoză cronică şi semne de hipokaliemie. În plus, pot exista diverse manifestări legate de bolile generale cu care sindromul Fanconi poate fi eventual asociat.

MANIFESTĂRILE RENALE

Bolnavii pot avea o proteinurie în cantitate redusă, fără modificări ale sedimentului urinar, şi prezintă în mod caracteristic *fosfaturie, aminoacidurie de tip generalizat* şi *glicozurie*. În plus, se constată rareori pierderi

excesive de bicarbonat (cu acidoză tubulară renală proximală), precum şi pierderi de acid uric, potasiu, sodiu şi calciu. Uneori se constată şi hipostenurie, iar filtraţia glomerulară este normală sau doar uşor redusă. Sindromul Fanconi idiopatic poate fi însoţit de o pierdere progresivă a populaţiei nefronice, cu deficit corespunzător al funcţiei renale (Roth şi Segal, 1979).

Evoluţie. Între formele genetice există relativ frecvent o formă infantilă tranzitorie care afectează în special copiii de sex masculin.

Din punct de vedere practic, este important de reţinut că multe din cazurile de sindrom Fanconi dobîndit sînt produse de cauze care se pot dovedi reversibile, dacă au fost depistate din timp, înainte de a se fi produs leziuni tubulare permanente în cursul fazei acute (Roth şi Segal, 1979).

Tratamentul este simptomatic şi urmăreşte corectarea numeroaselor manifestări ale disfuncţiei tubulare.

Astfel, prezenţa acidozei necesită administrare de citrat de sodiu şi potasiu (soluţie Sohl modificată, în doze de 40—60 ml/zi). În cazul în care apare hipernatremia în urma administrării sărurilor de potasiu, se va înlocui soluţia de Sohl cu soluţie de citrat de sodiu şi soluţie de clorură de potasiu administrate separat.

Pentru combaterea rahitismului, se asociază administrarea de vitamină D în doze mari (5 000—10 000 UI/zi), paralel cu corectarea anomaliilor echilibrului acidobazic.

e) Diabetul insipid nefrogen (vasopresinrezistent)

Diabetul insipid nefrogen este o afecţiune caracterizată prin insensibilitatea celulelor tubulare renale la acţiunea hormonului antidiuretic de origine endogenă şi exogenă.

Etiologia este variată. Forma congenitală este mai rar întîlnită, fiind transmisă ereditar, legat de cromozomul X. Boala se manifestă mai ales la bărbaţi şi este transmisă de femei purtătoare, aparent sănătoase.

Mult mai frecvente în practică sînt însă formele secundare (diabet insipid nefrogen cîştigat), care pot surveni în condiţii variate : tulburări metabolice (hiper- şi hipocalcemie), postmedicamentoase (administrare îndelungată de demeclociclină, metoxifluran, săruri de litiu), boli renale intrisenci (nefrita interstiţială acută) (Mănescu, Romoşan şi colab., 1981), uropatia obstructivă, pielonefrita cronică, polichistoza renală şi boala chistică a medularei renale), precum şi boli diverse (amiloidoză, mielom multiplu, sindrom Sjögren, sarcoidoză, drepanocitoză) (Roth şi colab., 1981 ; Ruddy şi Stenzel, 1981 ; Cogan şi colab., 1981).

Patogeneză. În cazul diabetului insipid nefrogen *familial*, se consideră că pierderea capacităţii de concentraţie este rezultatul unei rezistenţe a epiteliului tubilor renali la acţiunea ADH-ului, rezistenţă care ar putea fi secundară unei lipse de răspuns a AMP-ului ciclic (la un stimul normal de vasopresină) determinat de deficienţa adenilciclazei tubulare renale

(Weitzman şi Kleeman, 1980). La aceşti bolnavi, atît structura chimică cît şi concentraţia serică şi urinară a vasopresinei sînt normale. Producerea deficitară a AMP-ului ciclic (ca răspuns la un stimul normal de vasopresină) ar putea fi explicată prin mecanisme multiple :

— diminuarea numărului total de receptori pentru vasopresină ;

— afinitatea anormală a receptorului pentru vasopresină ;

— anomalia sistemului care cuplează fixarea vasopresinei şi stimularea adenilciclazei ;

— anomalie enzimatică a adenilciclazei.

În diabetul insipid nefrogen *secundar*, pot interveni, în plus, anumite mecanisme specifice. Astfel, celulele tubulare renale pot avea o sensibilitate normală la vasopresină, dar există o incapacitate de concentrare a urinii din cauza unui flux urinar crescut de lichid izotonic la nivelul ansei Henle. Acest mecanism intervine în cazul diurezei osmotice (Gennary şi Kassinger, 1974) sau a unor nefropatii cronice. Alt mecanism constă în incapacitatea segmentului ascendent al ansei Henle de a produce o hipertonie interstiţială, mecanism care intervine în numeroase cazuri de diabet insipid nefrogen asociat cu hipokaliemie, nefrite interstiţiale, nefropatie obstructivă, nefropatii chistice sau disproteinemii. În cazul hipercalcemiei, intervin de asemenea mecanisme variate : hipercalcemia acută poate acţiona la nivelul receptorului fixator al ADH-ului, iar hipercalcemia cronică mai ales asupra capacităţii segmentului de diluţie de a produce hipertonia interstiţială. Şi în cazul diabetului insipid nefrogen de origine medicamentoasă, mecanismele sînt variate : litiul şi demeclociclina intervin atît asupra producerii cît şi a acţiunii AMP-ului ciclic, în timp ce metoxifluranul intervine prin metaboliţii săi toxici (fluorul şi oxalaţii). În caz de anemie drepanocitară, diabetul insipid nefrogen poate fi consecinţa tulburării mecanismului de contracurent multiplicator prin siclizare intravasculară şi ocluzia vaselor *rectae* medulare (Ruddy şi Stenzel, 1981).

Tablou clinic. Boala debutează la copil, la scurt timp după naştere, prin poliurie. Manifestările generale sînt consecinţa tulburărilor severe produse de poliurie. Pot apărea astfel : sete intensă, foame, deshidratare, febră, convulsii şi şoc. Febra este obişnuită la noul-născut şi copilul mic, ridicînd probleme diagnostice deosebite la această vîrstă (Schrager şi colab., 1976).

Boala evoluează cu episoade repetate de deshidratare şi hipovolemie care accentuează hipertonicitatea şi hipernatriemia. Frecvent se întîlneşte întîrzierea în creştere legată probabil de carenţa calorică consecutivă puseelor de deshidratare şi nevoii repetate de a bea apă în loc să se alimenteze. De asemenea întîrzierea mentală are o frecvenţă crescută. Apar şi complicaţii severe ale sistemului nervos central care au drept cauză tot hipovolemia cu hipoxie cerebrală şi malnutriţia.

MANIFESTĂRILE RENALE

Morfopatologie. În cazuri rare au fost relatate alteraţii ale nefronului, dar majoritatea autorilor consideră că biopsia renală nu este utilă pentru stabilirea diagnosticului.

Tablou clinicobiologic. Apare poliuria, polidipsia, polakiuria şi nicturia. Urina este clară, limpede, decolorată şi are de obicei o densitate sub 1 005, iar concentraţia osmolară sub 100 mOsm/l.

În ceea ce priveşte funcţia renală, anomalia primară este incapacitatea creşterii concentraţiei osmolare a urinii peste izotonie, cu toate că concentraţia ADH-ului endogen este crescută. Concentraţia urinară nu creşte nici după administrarea de ADH exogen şi nici după o hipovolemie marcată cu scăderea filtraţiei glomerulare (Robertson şi colab., 1973; Bell şi colab., 1974; McConnel şi colab., 1977).

Bolnavii pot prezenta iniţial hipernatriemie şi hipercloremie, datorită balanţei hidrice negative, dar aceşti parametri revin la normal după o hidratare adecvată. Excreţia sodiului ca răspuns la hipovolemie este normală (Schrager şi colab., 1976). Concentraţia serică a potasiului ca şi excreţia urinară a acestuia sînt normale.

În ceea ce priveşte filtraţia glomerulară şi fluxul plasmatic renal s-au găsit valori normale în majoritatea cazurilor. Un procent semnificativ prezintă însă diminuarea acestor parametri. Aceste anomalii au fost considerate drept urmarea hipovolemiei şi diminuării consecutive a irigaţiei renale, dar la mulţi bolnavi ele persistă şi după echilibrarea volemică, fiind foarte probabil că episoadele repetate de hipotensiune duc la o alterare renală anoxică şi la pierderea progresivă a nefronilor, explicînd astfel reducerea permanentă a filtraţiei glomerulare. Un alt factor care ar putea interveni este concentraţia permanent crescută de vasopresină care poate duce la vasoconstricţie renală şi la diminuarea filtraţiei glomerulare (Gorden şi colab., 1971; De Fronzo şi Thier, 1981; Niaudet şi colab., 1984).

S-a relatat de asemenea prezenţa hiperuricemiei în unele cazuri, asociată cu diminuarea clearance-ului acidului uric, chiar la bolnavi cu filtraţie glomerulară normală. Ceilalţi parametri funcţionali renali sînt normali (excreţia fosfatului, TmG, capacitatea de acidifiere, excreţia aminoacizilor şi PSP *-ul).

La examenul urografic se constată în multe cazuri o dilatare marcată a căilor excretoare, probabil secundară poliuriei (Manson şi colab., 1970).

Diabetul insipid nefrogen trebuie deosebit de polidipsia psihogenă şi de diabetul insipid hipofizar. Diagnosticul poate fi stabilit prin analiza osmolalităţii plasmatice şi urinare şi a răspunsului la restricţia hidrică pe timp de 16—24 ore, precum şi la administrarea de vasopresină exogenă. La bolnavii cu polidipsie psihogenă osmolalitatea plasmatică este de obicei scăzută, sub 280 mOsm/l, iar după restricţia lichidiană raportul dintre osmolalitatea urinară şi cea plasmatică depăşeşte 1 sau chiar 2. După administrarea de vasopresină exogenă, în caz de polidipsie psihogenă se constată doar o creştere redusă a osmolalităţii urinare, sub 50 mOsm/l. În diabetul insipid hipofizar osmolalitatea plasmatică este crescută, peste 295 mOms/litru, iar după restricţia lichidiană raportul dintre osmolalitatea urinară şi cea plasmatică rămîne sub 1, în timp ce la vasopresina exogenă administrată după restricţia hidrică se constată o creştere semnificativă a osmolalităţii urinare (peste 100 mOsm/l. În sfîrşit, diabetul insipid nefrogen prezintă ca şi cel hipofizar o osmolalitate plasmatică crescută, peste 295 mOsm/l, iar după restricţie

* *PSP = phenolsulphontalein* (= fenolsulfontaleină)

lichidiană, ca şi în diabetul hipofizar, raportul dintre osmolalitatea urinară şi cea plasmatică rămîne tot subunitar. Spre deosebire însă de diabetul insipid hipofizar, în cel nefrogen creşterea osmolalităţii urinare după vasopresină exogenă este foarte redusă. Diabetul insipid nefrogen mai trebuie deosebit în plus de alte sindroame poliurice cum ar fi diabetul zaharat şi sindroamele natriurice (nefropatia cu pierdere de sare, poliuria după necroza tubulară acută ş.a.)

Evoluţia. Dacă terapia este corect aplicată, durata supravieţuirii este apropiată de cea normală.

Tratament. În cazul diabetului insipid nefrogen familial nu există un tratament specific.

Este cu atît mai important să se depisteze formele secundare de diabet insipid nefrogen (intoxicaţia cu litiu sau tetraciclină expirată, hipercalcemia, hipopotasemia, uropatia obstructivă ş.a.) care vor fi tratate în mod corespunzător.

Tratamentul *simptomatic* general constă în menţinerea continuă a unei hidratări adecvate pentru evitarea consecinţelor episoadelor severe de deshidratare care pot surveni în cazul unor condiţii intercurente diverse, în special în prima copilărie.

Dacă poliuria este doar uşoară sau moderată, menţinerea echilibrului hidric se poate realiza prin hidratare pe cale orală. La copii mici şi în caz de poliurie marcată depleţia volemică şi hipertonicitatea plasmatică nu pot fi prevenite decît prin administrarea lichidelor pe cale intravenoasă. Într-o oarecare măsură poliuria poate fi diminuată şi prin reducerea aportului de solviţi. În acest scop se recomandă restricţia severă de sare şi regim sărac în proteine. Este necesară suplimentarea cu săruri de potasiu.

Tratamentul *medicamentos* se bazează pe administrarea de diuretice tiazidice care pot reduce în mod eficace volumul urinar şi produc o creştere moderată a osmolalităţii urinare. Şi alte diuretice în afară de tiazide pot avea eficacitate. Acţiunea diureticelor pare să fie legată de realizarea unei balanţe negative a sodiului, deoarece efectul antidiuretic al acestor medicamente poate fi anulat dacă se administrează concomitent sare. Modul principal de acţiune pare să fie reducerea volumului lichidian extracelular şi scăderea consecutivă a filtraţiei glomerulare, care are drept consecinţă creşterea reabsorbţiei lichidiene la nivel tubular proximal. Tiazidele şi diureticele de ansă inhibă de asemenea reabsorbţia clorurii de sodiu la nivelul nefronului distal, diminuînd astfel producerea de apă liberă, dar acest efect este probabil mai puţin important. Un efect sinergic cu acela al tiazidelor a fost relatat prin tratament cu Indometacină (Fichmann şi colab., 1977 ; Niaudet şi colab., 1984).

f) Acidoza tubulară renală

Este un sindrom caracterizat printr-o acidoză metabolică, hipokaliemică şi hipercloremică asociate cu un pH urinar sub 5,4.

Acest sindrom cuprinde două categorii principale de acidoză tubulară renală (ATR) : ATR distală sau clasică (tipul I) şi ATR proximală (tipul II).

Există și combinații între tipurile I și II (tipul III). În plus, a fost descrisă o formă hiperkaliemică de acidoză tubulară renală (tipul IV) (Sebastian și colab., 1976).

*** Acidoza tubulară renală distală (ATRD)**

Este forma cea mai obișnuită și cea mai importantă din punct de vedere clinic a ATR (ATR tipul I). În această formă, acidoza metabolică hipercloremică este asociată cu un pH urinar care este discordant de crescut în raport cu gradul acidozei. Bolnavii care prezintă acest sindrom au o incapacitate de scădere a pH-ului urinar sub 5,3, în prezența unei funcții glomerulare relativ normale. Astfel, în ATRD, de obicei pH-ul urinar este fixat între limitele 6,0—6,9 în timp ce la persoanele normale pH-ul urinar poate scădea pînă la 4,5.

ATRD poate apărea ca o afecțiune primară, în absența oricărei alte stări patologice, sau este secundară, fiind legată de diverse afecțiuni, fie în trecutul bolnavului, fie în momentul examinării.

— *Forma primară* poate apărea sub diverse variante: familială, infantilă tranzitorie sau asociată cu anomalii imunologice (Feest și Wrong, 1982).

Forma *familială* se transmite ereditar cu caracter autosomal dominant și, mai rar, cu caracter recisiv. Poate afecta ambele sexe, defectul familial fiind probabil prezent de la naștere. La diverși membrii ai aceleiași familii, sindromul poate avea intensitate variabilă (Feest și Wrong, 1982).

Forma *infantilă tranzitorie* este mai rar întîlnită în prezent și se caracterizează prin apariția acută a sindromului ATRD în cursul primului an de viață, manifestîndu-se prin deshidratare severă și deficit de dezvoltare. Se complică rareori cu hipopotasemie sau rahitism. Sindromul nu mai reapare după tratamentul cu alcaline, normalizîndu-se în curs de aproximativ doi ani. Examinările ulterioare la vîrsta de 5 pînă la 10 ani arată o capacitate de acidifiere urinară normală. Este posibil ca această formă să aibă drept cauză o alterare renală produsă de hipercalcemie în cadrul unei intoxicații cu vitamina D care se administra în exces în trecut (Lighwood și colab., 1953; Soriano și Edelmann, 1969).

Forma asociată cu *anomalii imunologice* este o formă particulară de ATRD încadrată tot în forma primară care debutează relativ mai tîrziu, apare în special la femei și pare să fie secundară, fiind legată etiologic de diverse afecțiuni imunologice (tabelul 11.1).

La acești pacienți se găsește aproape constant o hipergamaglobulinemie datorată aproape întotdeauna imunoglobulinei G și mai rar imunoglobulinelor A și M. Se găsesc de asemenea un număr important de autoanticorpi nespecifici, mai ales antifibră musculară netedă sau față de diverse componente tiroidiene. De obicei tulburarea imună asociată este ușoară sau moderată, iar alteori se manifestă evident din punct de vedere clinic. Este probabil vorba de un defect tubular cîștigat în care mecanismele imunitare ar deține un oarecare rol în producerea leziunilor tubului contort distal.

O parte din bolnavii cu ATRD de cauză necunoscută care au fost încadrați tot în forma primară forma „sporadică" este posibil să fi prezen-

tat afecţiuni renale preexistente care nu pot fi precizate în momentul investigaţiei şi care aparţin de fapt formelor secundare de ATRD (nefrocalcinoza, rinichiul cu medulara spongioasă etc.).

—*Forma secundară* a ATRD poate apărea în condiţii etiologice foarte variate (tabelul 11.1).

Tabelul 11.1

Cauzele acidozei tubulare renale distale secundare
(după Cogan şi colab., 1981, ; Cheigh şi colab., 1981 ; Feest şi Wrong, 1982)

1. *Boli sistemice transmise genetic*
   — Sindromul Ehlers-Danlos
   — Eliptocitoza ereditară
   — Anemia drepanocitară
   — Sindromul Marfan
   — Deficitul de anhidrază carbonică B
   — Boala chistică a medularei renale

2. *Boli autoimune*
   — Hipergamaglobulinemii
   - purpura hiperglobulinemică
   - crioimunoglobulinemia
   - hiperglobulinemia familială
   — Sindromul Sjögren
   — Tiroidita autoimună Hashimoto
   — Artrita reumatoidă
   — Purpura anafilactoidă
   — Ciroza biliară primitivă
   — Hepatita cronică activă
   — Lupusul eritematos diseminat
   — Unele nefropatii glomerulare
   — Urticaria recidivantă
   — Bronşiolita obliterantă
   — Fibroza pulmonară
   — Arterita vaselor mari
   — Colita ulceroasă
   — Alergia medicamentoasă
   — Sindromul Raynaud

3. *Boli asociate cu nefrocalcinoza*
   — Hiperparatiroidismul primar
   — Intoxicaţia cu vitamina D
   — Hipertiroidismul
   — Hipercalciuria
   - ereditară
   - idiopatică
   — Intoleranţa ereditară la fructoză
   — Rinichiul cu medulara spongioasă
   — Boala Fabry
   — Boala Wilson

4. *Nefropatii medicamentoase sau toxice* consecutiv administrării iraţionale de:
   — **Medicamente:**
   - Amfotericina B
   - Analgezicele
   - Tetraciclinele expirate
   - Acetazolamida
   - Paraldehida
   - Ciclamatul
   — **Toxice:**
   - Toluenul

5. *Afecţiuni tubulointerstiţiale*
   — Pielonefrita cronică secundată urolitiazei
   — Uropatia obstructivă
   — Nefropatia endemică balcanică
   — Hiperoxaluria
   — Lepra
   — Necroza tubulară acută
   — Rejetul grefei renale

6. *Alte boli*
   — Ciroza hepatică
   — Sindromul *Empty Sella*

Morfopatologie. Modificările histopatologice ale ATRD sînt puţin cunoscute. În unele cazuri, la examenul bioptic în microscopia optică nu se constată modificări histologice, dar de multe ori se găseşte un infiltrat limfoplasmocitar interstiţial cu fibroză interstiţială şi peritubulară. Aceste modificări s-au constatat atît la pacienţii cu anomalii imunologice cît şi la cei fără modificări imune. De asemenea leziunile pot apărea indiferent de asocierea cu pielonefrita cronică şi/sau nefrocalcinoza (Feest şi colab., 1978). Glomerulii nu sînt în mod primar afectaţi, dar poate surveni glomeruloscleroza secundară. Se poate constata o calcificare renală care este limitată la tubii distali, dar poate fi mai extinsă dacă există o stare hipercalcemică asociată. Se pare că iniţial calciul este depozitat între membrana bazală tubulară şi celulele epiteliale, precum şi în interstiţiu şi doar

în măsură redusă în lumenul tubular. Parenchimul renal poate fi intens dezorganizat structural în urma infecţiilor recidivante sau leziunilor de tip obstructiv.

Studiile în imunofluorescenţă au arătat date variabile. Deseori lipsesc depunerile de imunoglobuline, complement sau fibrină la nivelul ţesutului renal. Altcori se constată depuneri granulare sau omogene de IgG în citoplasma celulelor tubulare sau în celulele infiltrative. Nu s-a demonstrat însă o depunere de anticorpi în rinichi la pacienţii cu ATRD.

Patogeneză. Anomalia funcţională primară care se constată la pacienţii cu ATRD constă în incapacitatea nefronului distal de a realiza un gradient de hidrogen între sînge şi lichidul tubular, indiferent de gravitatea acidemiei sistemice. Urina îşi menţine o alcalinitate necorespunzătoare (pH peste 5,4), chiar după administrarea exogenă de acid sau de sulfat de sodiu (Halperin şi colab., 1974). Rata absolută a excreţiei amoniului şi acidităţii titrabile este scăzută, dar excreţia de amoniu se menţine normală sau crescută, în relaţie cu pH-ul urinar. Nu există semne de diminuare a transportului maxim al bicarbonatului, iar bicarbonaturia este redusă (sub 3 % din bicarbonatul filtrat). Deşi localizarea la nivelul nefronului distal a anomaliei funcţiei de acidifiere este bine dovedită, mecanismele celulare care duc la ATRD nu sînt bine precizate. Intervin probabil factori multipli care în mod izolat nu pot explica toate formele clinice ale ATRD. Între aceşti factori au fost discutaţi (De Fronzo şi Thier, 1981) :

— tulburarea secreţiei active de H^+ ;
— creşterea retrodifuziunii de H^+, H_2CO_3 sau CO_2 ;
— diminuarea generării intracelulare de bicarbonat ;
— tulburarea efluxului bicarbonatului la nivelul membranei bazale ;
— diminuarea diferenţei de potenţial transepitelial.

Tablou clinicobiologic. În ATRD există numeroase manifestări extrarenale. Acestea pot fi legate în parte de boala de bază sau asociată, în cazul ATRD secundare. O serie de manifestări extrarenale sînt însă consecinţele directe ale tulburării principale, reprezentate de incapacitatea tubului distal de a coborî pH-ul fluidului urinar sub 5,4.

Principalele manifestări extrarenale constă în : osteomalacie sau rahitism, slăbiciune musculară ; semne de hipokaliemie şi hipertensiune arterială.

MANIFESTĂRILE RENALE

Atît manifestările extrarenale cît şi cele renale ale ATRD apar într-o succesiune determinată de tulburările fiziopatologice care se produc în anumite etape (De Fronzo şi Thier, 1981). Din cauza reabsorbţiei parţial incomplete a bicarbonatului filtrat, o parte din bicarbonat va fi excretat în urină, ceea ce va duce la diminuarea concentraţiei serice a bicarbonatului şi la apariţia acidozei sistemice. Cu cît pH-ul urinar este mai ridicat, cu atît se va pierde mai mult bicarbonat în urină.

Pierderea anionului bicarbonat trebuie să se însoţească de o pierdere de cationi, în primul rînd de sodiu şi potasiu. Pierderea sodiului va atrage după sine o diminuare a volumului extracelular şi un hiperaldosteronism

secundar, care va accentua și mai mult pierderea de potasiu (Seldin și Wilson, 1978).

Odată cu producerea hipovolemiei, sodiul va fi reținut sub formă de clorură de sodiu, la un nivel proximal al nefronului, producîndu-se astfel hipercloremia.

Această succesiune de fenomene explică astfel acidoza metabolică, hipokaliemia și hipercloremia, tulburări caracteristice pentru ATRD. Dacă hipokaliemia este destul de severă, ea poate duce la slăbiciune musculară și chiar la paralizii musculare, aritmii cardiace și la deficitul capacității de concentrație urinară, cu izostenurie și poliurie. Incidența hipokaliemiei este de 60 %, iar a slăbiciunii musculare secundare de 30 % în cazurile de ATRD (Feest și Wrong, 1982).

Dacă în aceste condiții ingestia de sare este necorespunzătoare, pot surveni semne de hiponatriemie și hipovolemie. Dacă însă acidemia devine severă, tabloul clinic va fi dominat de hiperventilație, anorexie, vărsături, torpoare sau comă și colaps vascular (Soriano, 1978).

Pe de altă parte, o serie de manifestări ale ATRD sînt legate de metabolismul calciului. Într-adevăr, pe măsură ce persistă retenția ionilor de H_2, sînt solicitate procesele tampon la nivel osos, calciul este mobilizat, oasele se demineralizează și apare osteomalacia. Aceasta este deosebit de severă la copiii la care ATRD a evoluat timp îndelungat fără tratament (Seldin și Wilson, 1978; Buckalew și colab., 1974).

Calciul mobilizat din oase ajunge la nivelul rinichilor care îl vor excreta în cantități mari în urină. Totuși, hipercalciuria nu este întotdeauna prezentă (Buckalew și colab., 1974; Feest și Wrong, 1982). Această hipercalciurie caracteristică ATRD se poate însoți sau nu de hipocalcemie și apare drept consecință a acidozei intracelulare, citratul fiind reabsorbit mai activ la nivelul tubului contort proximal și este apoi excretat în cantități mai mari în urină. Astfel, excreția unor cantități crescute de calciu, într-o urină care este relativ alcalină și conține cantități reduse de citrat, va avea drept consecință depunerea calciului sub formă de calculi sau apariția nefrocalcinozei (Morrisey și colab., 1963; Dedmon și Wrong, 1962).

S-a constatat într-adevăr în ATRD o incidență crescută atît a nefrolitiazei (50 %) cît și a nefrocalcinozei (83 %) (Feest și Wrong, 1982). Este sigur că nefrolitiaza și nefrocalcinoza contribuie la producerea poliuriei și setei în 50 % din cazuri (Seldin și Wilson, 1978).

Colica renală, deseori însoțită de hematurie, survine în 60 % din cazuri (Feest și Wrong, 1982). Nefrocalcinoza se evidențiază radiologic și reprezintă o caracteristică dominantă a tuturor tipurilor de ATRD, fiind de tip medular. Ea este similară cu nefrocalcinoza din alte stări hipercalcemice, cum ar fi hiperparatiroidismul. Chiar la pacienții cu hipercalcinoză fără semne radiologice, pot apărea modificări histologice (Feest și colab., 1978).

Natura chimică a calculilor renali este, în cea mai mare parte, fosfatică, acest tip de calculi fiind dealtfel substratul material al nefrocalcinozei (Backman și colab., 1980); pH-ul urinar ridicat este un factor care tinde să diminueze solubilitatea fosfatului de calciu și să ducă la precipi-

tarea acestuia. În ceea ce privește mecanismul depunerii calciului în parenchimul renal, acesta nu este încă precizat.

Un alt efect direct al acidemiei asupra tubului renal este inhibiția resorbției calciului și fosforului. Aceasta are drept consecință hipofosfatemia și hipocalcemia. Hipocalcemia duce la instalarea unui hipoparatiroidism secundar, care agravează pierderea urinară de fosfat. Hipofosfatemia asociată cu hipocalcemia și acidoza metabolică intervin împreună la producerea osteomalaciei, care se manifestă la adolescenți și adulți prin dureri osoase și fracturi spontane. Aceste complicații sînt relativ rare la copii, la care anomalia cea mai comună este întîrzierea dezvoltării osoase, asociată cu demineralizare osoasă de diverse grade (Mahnensmith și colab., 1979; Buckalew și colab., 1974; Coe și Firpo, 1975).

Hipertensiunea arterială a fost constatată la 11 % din cazuri, fiind îndeosebi prezentă la bolnavii cu nefrocalcinoză. În 3 % din aceste cazuri, hipertensiunea se însoțește de eritrocitoză (Feest și colab., 1978).

În sfîrșit, în timp ce în stadiile inițiale ale bolii filtrația glomerulară se păstrează nealterată, odată cu dezvoltarea progresivă a nefrocalcinozei și nefrolitiazei care se complică cu infecție recidivantă a tractului urinar (40 %), obstrucție și pielonefrită, filtrația glomerulară diminuează progresiv și se instalează insuficiența renală (Seldin și Wilson, 1978; Soriano 1978).

În alte cazuri, la scăderea funcției renale pot contribui alterațiile tubulare datorate depleției cronice de potasiu. Reducerea funcției glomerulare mai poate surveni și în legătură cu o nefrită interstițială cronică prin mecanism imunologic.

Deficitul capacității de concentrație urinară maximă apare aproape la toți bolnavii (90 %), fiind asociat de obicei cu nefrocalcinoza.

Pot apărea concomitent și unele semne de disfuncție tubulară proximală: aminoacidurie ușoară (care poate fi cauzată de acidoză sau hipokaliemie), proteinurie tubulară de intensitate redusă, dar prezentă la aproximativ 50 % din bolnavi, și glicozurie renală (Feest și Wrong, 1980).

Evoluție și prognostic. Acidoza tubulară renală distală are în general un prognostic vital foarte bun. În cursul evoluției pot surveni însă diverse complicații. Acestea sînt legate de eventualele boli autoimune asociate și mai ales de distrucția parenchimului renal, cauzată de complicațiile obstructive sau infecțiile recidivante ale rinichiului. În lipsa episoadelor de obstrucție sau infecție, ATRD nu duce la insuficiență renală progresivă severă (Romoșan, 1981, 1983).

Tratamentul de bază al acidozei tubulare renale distale este reprezentat de administrarea de alcaline pe cale orală, în cantitățile necesare pentru menținerea unei corecții permanente a acidozei. Se recomandă bicarbonatul de sodiu sau o combinație de citrat de sodiu și acid citric sub formă de soluție Sohl, care este mai bine tolerată de copii.

La începutul terapiei, acidoza poate fi severă și necesită cantități mai mari de alcaline, deoarece de obicei calcularea cantităților pentru substituirea bicarbonatului poate fi subestimată (Garella și colab., 1973).

Odată ce acidoza inițială a fost corectată, se continuă cu tratamentul de întreținere în care doza de alcaline necesară pentru prevenirea acidozei

este de 2—3 mEq de bicarbonat/kg/zi la copil și 1—2 mEq/kg/zi la adult. În unele cazuri, la copii, cantitatea necesară poate să fie chiar mai mare (9—10 mEq/kg/zi) (McSherry și colab., 1972).

Rezultatele clinice ale tratamentului cu alcaline sînt foarte bune în ceea ce privește osteopatia, care uneori se poate vindeca complet. Alteori terapia necesită asocierea vitaminei D. Tratamentul cu alcaline corectează de asemenea întîrzierea în creștere, care poate apărea în ATRD la copil, chiar în absența osteopatiei.

Administrarea de potasiu poate fi necesară inițial pentru restabilirea rezervelor de potasiu din organism. Dacă se administrează bicarbonatul fără tratament substitutiv cu potasiu, se poate produce o alcaloză care favorizează trecerea intracelulară a potasiului, diminuînd și mai mult potasiul seric, cu risc de accidente severe (paralizie respiratorie, aritmii cardiace). Ulterior, administrarea de potasiu poate să nu mai fie necesară dacă tratamentul alcalinizant asigură corectarea permanentă a acidemiei. Pentru corecția hipokaliemiei prin tratamentul cu alcaline al acidozei sistemice, poate fi necesară și administrarea sodiului pentru a corecta un eventual hiperaldosteronism determinat de pierderea renală de sodiu. În unele cazuri, pierderea de potasiu persistă și, la aproximativ 5 % din cazuri, poate fi necesară o suplimentare permanentă cu potasiu (0,5—1 mEq/kg/zi) sub formă de citrat, bicarbonat sau clorură de potasiu (McSherry și Morris, 1978).

Este important de menționat faptul că, la bolnavii cu hipocalcemie inițială, hipokaliemia și acidoza metabolică protejează organismul de manifestările clinice ale hipocalcemiei. La acești bolnavi, hipocalcemia va trebui corectată înainte de administrarea de potasiu și bicarbonat, deoarece, în caz contrar, potasiul și bicarbonatul pot declanșa tetanie și convulsii.

Complicațiile cele mai severe ale ATRD (nefrocalcinoza și litiaza cu infecție, obstrucția și insuficiența renală) sînt foarte puțin influențate de tratament. Nefrocalcinoza, odată constituită, dispare rareori. Tratamentul acidozei poate cel mult să încetinească sau să oprească evoluția nefrocalcinozei, deși, cu tot tratamentul cu alcaline, se pot dezvolta în continuare calculi coraliformi mari, bilateral. De aceea este recomandabil ca tratamentul ATRD să fie început cît mai precoce, la copiii afectați, sau odată cu stabilirea diagnosticului, la adulți.

Ca terapie adjuvantă a nefrocalcinozei, pe lîngă alcaline se vor recomanda un regim sărac în calciu și o terapie medicamentoasă bazată pe celuloză, fosfat, diuretice tiazidice și magneziu pe cale orală.

Se recomandă ca toți bolnavii să fie supuși unui control periodic, fiind obligatorii investigațiile repetate pentru depistarea precoce a infecției urinare și obstrucției calculoase.

* Acidoza tubulară renală proximală (ATRP)

ATRP (= ATR tipul II) rezultă în urma diminuării transportului maxim, la nivelul tubului proximal, al bicarbonatului filtrat. Transportul maxim (Tm) al bicarbonatului devine saturat cînd concentrația bicarbonatului plasmatic depășește 25—26 mEq/l la adulți și, respectiv, 22 mEq/l la copil.

Etiologie. ATPR poate surveni fie ca o leziune renală izolată, fie asociată cu disfuncții multiple ale tubului proximal.

ATRP apare rar ca leziune izolată. Ea poate fi primară (formele infantile, adultă și familială) sau secundară, medicamentoasă (acetazolamidă, sulfamide).

Mult mai frecvent se întîlnește ATRP asociată, reprezentînd doar unul din aspectele unor tulburări tubulare proximale generalizate. Această ATRP asociată poate fi, din punct de vedere etiologic:

— primară (fie sporadică, fie transmisă genetic);

— asociată cu afecțiuni sistemice ereditare (cistinoza, boala Wilson, sindromul Löwe, tirozinoza, intoleranța ereditară la fructoză);

— asociată cu tulburări autoimune;

— asociată cu hiperparatiroidism primar sau secundar;

— asociată cu intoxicații medicamentoase (tetraciclină expirată, 6-mercaptopurină, cadmiu, plumb);

— asociată cu boala chistică a medularei rinichiului;

— asociată cu diverse alte condiții (mielom multiplu, amiloidoză, transplantare renală).

Patogeneză. În ATRP, ca urmare a diminuării reabsorbției proximale a bicarbonatului filtrat, cantități crescute de bicarbonat de sodiu ajung la nivelul tubului renal distal unde excreția de ioni de hidrogen este utilizată în mare parte sau în totalitate pentru a reține bicarbonatul. pH-ul urinar crește, iar excreția netă de H^+ este diminuată (Battle, 1983). Pe măsură ce acidoza devine mai severă și bicarbonatul plasmatic scade, bicarbonatul filtrat se reduce, tubul proximal devine capabil să rețină majoritatea bicarbonatului filtrat, iar tubul distal poate astfel să acidifieze în mod normal urina (Feest și Wrong, 1982).

Mecanismele implicate în tulburarea reabsorbției bicarbonatului ar putea fi următoarele:

— diminuarea excreției active a ionilor de H_2;

— deficitul anhidrazei carbonice (fie în citoplasma celulelor tubulare, fie la nivelul membranei marginii „în perie");

— incapacitatea bicarbonatului generat în celula tubulară proximală de a ieși prin membrana bazală;

— permeabilitatea anormală a membranei luminale ducînd la un influx crescut de bicarbonat sau un eflux crescut de H^+ (De Fronzo și Thier, 1981).

Tablou clinicobiologic. Caracterele clinice dominante ale ATRP aparțin de obicei diverselor boli care se însoțesc de acidoză tubulară proximală.

În cazurile familiale există în mod obșinuit o întîrziere în creștere. Se consideră în general că hipercalciuria, nefrocalcinoza, nefrolitiaza și leziunile osoase care se observă de regulă în ATRD, lipsesc sau apar extrem de rar în ATRP.

Pierderea de sodiu este absentă, iar în ceea ce privește pierderea renală de potasiu și hipokaliemia, acestea pot de asemenea surveni în ATRP dar sînt rareori manifeste (Battle, 1983).

Tratament. ATRP poate necesita administrarea unor cantităţi mari de bicarbonat (5—10 mEq/zi sau chiar mai mult), în raport cu severitatea defectului tubular. Drept urmare a terapiei, bicarbonatul plasmatic se normalizează progresiv, sarcina de bicarbonat filtrat oferit tubului proximal deficitar fiind crescută. Astfel, în mare parte, bicarbonatul ajunge la nivelul tubului distal unde depăşeşte în mare măsură capacitatea acestuia de a reţine bicarbonatul. Se produce astfel o pierdere importantă de bicarbonat în urină (Sebastian şi Morris, 1979).

Deoarece tratamentul creşte de asemenea oferta de sodiu la nivelul tubului distal, se va mări secreţia de potasiu, iar astfel hipokaliemia se poate agrava.

Pentru a se menţine concentraţia normală a potasiului seric poate fi necesară uneori o suplimentare cu mari cantităţi de potasiu (depăşind deseori 200—300 mEq/24 ore). Dacă pierderea de potasiu este deosebit de severă poate fi aplicat un tratament diuretic cu tiazide care reduc volumul lichidului extracelular ceea ce atrage creşterea reabsorbţiei proximale a bicarbonatului şi scade în acelaşi timp cantitatea de bicarbonat filtrat. Astfel, pot fi reduse cantităţile de bicarbonat necesare pentru corectarea acidozei, dar terapia diuretică măreşte pierderea de potasiu (Sebastian şi colab., 1976 ; Feest şi Wrong, 1982).

*

Diagnosticul diferenţial dintre ATRD şi ATRP poate fi deseori dificil de făcut în practică. Criteriul cel mai important care pledează pentru ATRD este evidenţierea faptului că pH-ul urinar nu scade sub 5,4, în prezenţa unei acidemii sistemice semnificative, cu pH sanguin sub 7,34

Tabelul 11.2

Criteriile de diferenţiere a acidozei tubulare distale faţă de cea proximală

(după De Fronzo şi Thier, 1981)

Nr. crt.	Criterii de diferenţiere	ATRD	ATRP
1	Tm bicarbonat	Normal	Scăzut
2	Pierderi urinare de bicarbonat	Reduse	Importante
3	Concentraţia HCO_3^- seric	Poate fi foarte scăzută (sub 16mEq/l)	De obicei peste 16—18 mEq/l
4	Răspunsul la terapia cu alcaline	Bun	Prost
5	Concentraţia K^+ seric	Scăzută	Foarte scăzută
6	Răspunsul la suplimentare cu K^+	Bun	Prost
7	Citratul urinar	Scăzut	Normal
8	Sindromul Fanconi	Nu este prezent	Prezent
9	Nefrocalcinoza	Frecventă	Rară

şi bicarbonat seric sub 18 mEq/l. Dacă gradul acidemiei este minim, incapacitatea de acidifiere a urinii trebuie evidenţiată prin testul de încărcare cu clorură de amoniu (Wrong şi Davies, 1959).

Alte criterii de diferenţiere sînt redate în tabelul 11.2.

*** Acidoza tubulară renală hiperkaliemică**

Reprezintă tipul IV de ATR și a fost descris la pacienții cu acidoză renală hipercloremică la care, spre deosebire de alte tipuri de acidoză renală, se constată hiperpotasemie cu diminuarea clearance-ului renal al potasiului, în raport cu funcția renală generală (Sebastian și colab., 1976).

Etiologie. ATR tip IV (hiperkaliemică) poate fi constatată la orice pacient cu deficit de aldosteron, a cărui funcție renală este deja alterată. Mai frecvent, acest tip de acidoză tubulară se constată în nefropatii tubulo-interstițiale în care poate surveni un hipoaldosteronism cu hiperreninemie, ca și o oarecare diminuare a răspunsului renal la aldosteron. Mai rareori, ATR hiperkaliemică reprezintă manifestare izolată a lipsei de răspuns a rinichiului la aldosteron (Sebastian și Morris, 1979; Battle și colab., 1981).

Patogeneza acestui sindrom pare să fie datorată diminuării schimbului ionilor de Na^+ pentru ioni de K^+ și H^+ la nivelul tubului distal, așa cum se constată și în deficitul de aldosteron. Majoritatea bolnavilor cu ATR hiperkaliemică prezintă o asociere de hipoaldosteronism și o alterare funcțională renală moderată, hipoaldosteronismul fiind secundar producției deficitare de renină (Perez și colab., 1976).

Pacienții cu ATR hiperkaliemică pot produce o urină cu aciditate normală în cursul acidozei și nu prezintă nici un semn de disfuncție tubulară proximală (cum ar fi aminoaciduria și glicozuria). Dacă bicarbonatul plasmatic este menținut la valori normale prin terapie cu bicarbonat, se vor pierde prin urină doar cantități mici de bicarbonat (2—10% din bicarbonatul filtrat). Această bicarbonaturie redusă sugerează o disfuncție tubulară distală deoarece, în caz de disfuncție tubulară proximală, s-ar produce pierderi mult mai mari.

În afară de tulburarea schimbului de H^+-ioni la nivel distal, un factor important în producerea acidozei este tulburarea excreției de amoniu, care este întotdeauna sub valoarea normală în raport cu gradul pH-ului urinar, gradul acidozei sistemice sau clearance-ul creatininei. Deficiența excreției de amoniu este datorată hiperkaliemiei. Dacă hiperkaliemia este corectată prin rezine schimbătoare de cationi, excreția de amoniu se ameliorează și acidoza este în mare parte înlăturată (Hulter și colab., 1977).

Tratamentul se bazează pe corectarea acidozei sistemice și hiperkaliemiei prin administrarea de 9-alfafluorocortizon. De obicei sînt necesare doze mai mari decît cele uzuale. Unii bolnavi prezintă deja hipertensiune arterială și supraîncărcare salină, iar alții fac hipertensiune arterială secundară tratamentului cu fluorocortizon. În astfel de cazuri, poate fi eficace tratamentul cu diuretice de ansă și cu doze mici suplimentare de bicarbonat de sodiu. Uneori pot fi utilizate rezine schimbătoare de cationi pentru diminuarea potasiului plasmatic și corectarea acidozei (Oh și colab., 1974; Sebastian și Morris, 1979; Battle, 1983).

Bibliografie

BACKMAN U., DANIELSON B. G., IOHANSSON G., LJUNGHALL S., WIKSTRÖM B., *Incidence and clinical importance of renal tubular defects in recurrent stone formers*, Nephron, 1980, 25, 96.

BATTLE D. C., *Renal tubular acidosis*, Med. Clin. North Amer., 1983, *67*, 859.
BATTLE D. C., ARRUDA J. A. L., KURTZMAN N. A., *Hyperkaliemic d stal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy*, New Engl. J. Med., 1981, *304*, 373.
BELL N. H., CLARK C. M. Jr., AVERY S., SINHA T., TRYGSTAD C. W., ALLEN D. O., *Demonstration of a defect in the formation of adenosine 3',5'-monophosphate in vasopressin-resistant diabetes insipidus*, Pediat. Res., 1974, *8*, 223.
BEN-BASSAT M., COHEN L., ROSENFELD J. *The glomerular basement membrane in nail-patella syndrome*, Arch. Pathol., 1971, *72*, 350.
BENNETT W.M., şi colab., *The nephropathy of the nail-patella syndrome. Clinico-pathologic analysis of 11 kindreds*, Amer. J., Med., 1973, *54*, 304.
BERGERON J., DUBORD L., HAUSSER C., *Membrane permeability as a cause of transport defects in experimental Fanconi syndrome*, J. Clin. Invest., 1976, *57*, 1181.
BOSTIOM H., HAMBRAELIS M., *Cystinuria in Sweden*, Acta Med. Scand., 1964, Suppl. 411.
BRODEHL J., *Renal glycosuria*, în : *Pediatric Kidney Disease* (Edelmann C. M., ed.), Little Brown, Boston, 1978, p. 1036 ; id. : *The Fanconi Syndrome* p. 955.
BUCKALEW V. M., PURVITS M. L., SHULMAN M. G., HERNDON C. N., RUDMAN D., *Hereditary renal tubular acidosis*, Medicine, 1974, *53*, 229.
CAMPBELL R. A., MUSSGRAVE J. E., CHAN J. C. M., IACINTO E. Y., TALWALHAR Y. B., *Treatment of Alport's syndrome with cyclophosphamide and prednisone : a five year study*, Clin. Res., 1973, *21*, 323.
CHAZAN J. A., *Hereditary nephritis and deafness (Alports syndrome)*, in : *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R J., eds.), vol. 1, Williams & Wilkins, 1984, p. 6152.
CLARKE J. T. R., GUTTMAN R. D., WOLFE L. S., BEAUDOIN I. G., MOREHOUSE D. D., *Enzyme replacement therapy by renal allotransplantation in Fabry's disease*, New Engl. J. Med., 1972, *287*, 1215.
COE F. L., FIRPO J. J., *Evidence for mild reversible hyperparathyroidism in distal renal tubular acidosis*, Arch. Intern. Med., 1975, *135*, 1485.
COE L. F., *The patient with renal stones*, în : *Manual of Nephrology* (Schrier R. W., ed.), Little Brown & Co., Boston, 1982, p. 85.
COGAN M. G., RECTOR F. C. Jr., SELDIN D. W. : *Acid-base disorders*, în : *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 841.
DEDMON R. E., WRONG O. M., *The excretion of organic anion in renal tubular acidosis with particular references to citrate*, Clin. Sci. 1962, *22*, 19.
De FRONZO R. A., THIER S. O., *Inherited disorders of renal tubular function*, în : *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1981, p. 1816.
DENT C. E., FRIEDMANN M., GREEN H., WATSON L. C. A., *Treatment of cystinuria*. Brit. Med. J., 1965, *1*, 403.
FEEST T. G., LOOKWOOD C. M., MORLEY A. R., UFF, J. S., *Renal immunopathology in distal renal tubular acidosis*, Clin. Nephrology, 1978, *10*, 187.
FEEST T. G., WRONG O. M., *Renal tubular acidosis*, in : *Recent Advances in Renal Medicine*, vol. 2 (Jones N. F., Peters D. K. eds.), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982, p. 243.
FICHMANN M. P., SPECKHARD P., ZIA P., LEE A., *Antidiuretic response to prostaglandin inhibition in primary and nephrogenic diabetes insipidus*, Clin. Res., 1977, *25*, 505.
GARELLA S., DANA C. L., CHAJAN J. A., *Severity of metabolic acidosis as a determinant of bicarbonate requirements*, New Engl. J. Med., 1973, *289*, 121.
GENNARY F. J., KASSINGER J. P., *Osmolic diuresis*, New Engl. J. Med., 1974, *291*, 714.
GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOŞAN I., *Nefropatiile glomerulare*, Ed. Facla, Timişoara, 1983, p. 263.
GLASSOCK R. J., COHEN A. H., *Secondary glomerular disease*, in : *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 1433.
GLASSOCK R. J., *Fabry's disease*, în : *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. 1, Williams & Wilkins, 1984, p. 6154.
GLORIEUX F., SCRIVER C. R., *Loss of parathyroid hormone-sensitive component of phosphate transport in X-linked hypophosphatemia*, 1972, *175*, 997.
GORDEN P., ROBERTSON G. L., SEEGMILLER J. E., *Hyperuricemia. A concomitant feature of congenital vasopressin-resistant diabetes insipidus in adult*, New Engl. J. Med., 1971, *284*, 1057.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 12

RINICHIUL

în sarcină

În cursul sarcinii, se produc în organismul matern reacţii adaptative care includ multiple modificări complex corelate ce survin la nivel circulator, umoral, celular, imunologic şi, probabil, neurologic. Aceste modificări asigură, în mod obişnuit, atît condiţiile necesare dezvoltării fetale normale, cît şi protecţia mamei.

Sarcina este asociată şi cu modificări morfologice ale rinichilor şi tractului urinar inferior, precum şi cu modificări ale funcţiei renale şi ale reglării volemiei. Cunoaşterea efectelor sarcinii asupra rinichiului, la gravida normală, este absolut necesară pentru interpretarea corectă a probelor funcţionale renale şi evaluarea corespunzătoare a gravidelor cu risc vasculorenal (Katz şi Lindheimer, 1984). Aceste date nu vor fi prezentate în mod detaliat, ele fiind menţionate în diferitele subcapitole. Tabelul 12.1 rezumă principalele modificări renale din sarcina normală.

În cursul gravidităţii, există unele complicaţii renale, care pot fi consecinţa unei adaptări inadecvate a organismului matern la modificările fiziologice şi imunologice crescute din timpul sarcinii (Aber, 1982). În practică este necesară cunoaşterea acestor complicaţii pentru că reprezintă o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate maternofetală.

Tabelul 12.1

Modificările renale în sarcina normală
(după Katz şi Lindheimer, 1984)

— Creşterea mărimii rinichilor (cu aproximativ 1 cm în lungime), vizibilă la examenul radiologic

— Dilatarea bazinetului, calicelor şi ureterelor (mai marcată în partea dreaptă), asemănătoare cu hidronefroza, la urografia i.v

— Modificări hemodinamice renale (rata filtraţiei glomerulare şi fluxul plasmatic renal crescute cu 25–40%)

— Modificări ale echilibrului acidobazic (mai ales alcaloză respiratorie, diminuarea pragului renal al bicarbonatului, scăderea bicarbonatului seric cu 4–5 mEq/l)

— Tulburarea reglării renale a eliminării apei şi sodiului (alterarea reglării osmotice; osmolalitatea serică scade cu aproximativ 10 mOsm/l, iar sodiul seric cu aproximativ 5 mEq/l)

În cadrul gravidităţii pot fi constatate diverse afecţiuni renale şi vasculare, din care unele legate în mod direct şi specific de starea de graviditate, iar altele reprezentate de boli renale şi/sau vasculare preexistente sarcinii.

În acest capitol vor fi prezentate principalele suferinţe ale rinichiului datorate în mod specific gravidităţii. Ele vor fi raportate la structurile

Scanned with OKEN Scanner

renale predominant interesate: *glomerulare* (preeclampsia, eclampsia), *vasculare* (hipertensiunea arterială gestaţională), *tubulointerstiţiale* (insuficienţa renală acută din cursul sarcinii, pielonefrita acută gravidică) şi vor include şi *alte tulburări renourinare* (bacteriuria asimptomatică).

A. PREECLAMPSIA

Morfopatologie. În preeclampsie aspectul caracteristic îl constituie modificările glomerulare neinflamatorii: hipertrofia glomerulilor, cu reducerea lumenului capilar şi ischemie, îngroşarea pereţilor capilari (fig. 12.1, 12.2), turgescenţa celulelor endoteliale (endotelioză), lărgirea spaţiului mezangial cu o creştere a nucleilor celulelor mezangiale (fig. 13.2 A, B). Modificările de endotelioză cresc paralel în intensitate cu severitatea manifestărilor clinice. Ocazional se pot întîlni intraglomerular celule spumoase şi ectazii pseudoanevrismale ale capilarelor glomerulare. La nivelul aparatului juxtaglomerular se remarcă o creştere numerică a granulaţiilor, cu o atrofie a maculei densa.

Date recente arată că glomerulii nu sînt uniform afectaţi de procesul patologic (Spargo şi colab., 1976). În timp ce observaţiile anterioare afirmau că mărirea ghemului glomerular se datorează în special tumefacţiei citoplasmei celulelor endoteliale, în prezent se acordă celulelor mezangiale un rol mai important în producerea hipertrofiei glomerulare.

La unele paciente cu preeclampsie, extinderea mezangiului în interiorul anselor capilare este importantă, încît glomerulii sînt asemănători cu aspectul din glomerulonefrita proliferativă endoteliomezangială.

De asemenea, concepţia bine stabilită, după care mărirea ghemului capilar este numai rezultatul tumefacţiei citoplasmice a componentelor celulelor glomerulare, a fost pusă la îndoială de date care sugerează că, în cazurile severe de preeclampsie, există o hipercelularitate reală care poate fi atît de intensă, încît în unele cazuri ia aspectul glomerulonefritei proliferative (Spargo şi colab., 1980).

Este de asemenea important de menţionat că, în preeclampsie, chiar în formele cele mai severe, inclusiv în cele asociate cu insuficienţă renală acută, reversibilă, nu se observă decît rareori microtrombi ocluzivi la nivelul capilarelor glomerulare, arterelor şi arteriolelor corticale (Aber, 1982).

La microscopul electronic, apar, pe lîngă modificările descrise în microscopia optică, discrete focare de îngroşare a laminei *rara* interne şi depozite subendoteliale osmiofile şi de fibrină (fig. 12.4). Matricea mezangială este uşor îngroşată, cu o uşoară hipercelularitate. Incluziuni proteice şi rare filamente de fibrină se pot observa în citoplasma celulelor endoteliale şi mezangiale. Podocitele prezintă microvili neoformaţi. Este de subliniat absenţa relativă a fuziunii pedicelelor epiteliale, chiar la pacientele cu proteinurie severă. Această constatare pune în discuţie concepţia după care fuziunea pedicelelor este strîns legată cu traversarea membranei bazale de cantităţi mari de proteine (Aber, 1982).

Scanned with OKEN Scanner

Anomaliile glomerulare din preeclampsie, vizibile în imunofluorescență, sînt încă discutate. Unele studii arată prezența depozitelor de fibrină în celulele endoteliale și mezangiale, alături de depunerea granulară de fibrină de-a lungul pereților capilari glomerulari (Pollack, 1978). Microtrombi intracapilari se observă rareori. În aproximativ 50% din biopsii, s-au constatat depuneri neregulate de IgM și IgG în ansele capilare și în mezangiu, în timp ce C_3 este doar ocazional constatat, dar a fost decelat în vasele corticale, așa după cum o raportează majoritatea studiilor (Petrucco și colab., 1974).

De obicei lipsesc modificări tubulointerstițiale și vasculare. Prezența leziunilor arteriolare asociate cu endotelioza glomerulară indică o hipertensiune esențială preexistentă, cu preeclampsie supraadăugată.

Leziunile glomerulare evoluează în general către rezoluție și vindecare, la 2—4 săptămîni după naștere, cu toate că în unele cazuri pot să persiste o oarecare perioadă de timp. Depozitele de fibrină nelizate pot stimula reacții inflamatorii care să ducă la modificări cicatriciale ireversibile. Se menționează cazuri de persistență îndelungată (ani de zile) a procesului de endotelioză (tumefierea și proliferarea celulelor endoteliale). Leziunile glomerulare din preeclampsie au fost considerate de mulți autori drept patognomonice, dar studii ale ultimelor două decenii arată că aspecte identice apar în diverse alte condiții clinice care sînt asociate cu anemie hemolitică microangiopatică și alterarea funcției renale (Bonnar și colab., 1970).

Patogeneza preeclampsiei nu este bine precizată. Sînt discutate mai multe mecanisme patogenetice care acționează fie izolat, fie în asociere. Efectul morfofuncțional final al fiecăruia dintre aceste mecanisme este probabil determinat de sediul, durata și intensitatea acțiunii sale.

Se consideră drept mecanism principal *vasospasmul arterial* care se datorează unei sensibilități vasculare deosebite, drept răspuns la efectele presoare ale peptidelor endogene și catecolaminelor (Katz și Lindheimer, 1984). Sensibilitatea vasculară particulară a gravidelor este dovedită de răspunsul modificat la angiotensină. Cercetările inițiale au arătat că concentrația și activitatea reninei și angiotensinei II erau scăzute în preeclampsie, în comparație cu sarcina normală. Ulterior, s-au demonstrat creșteri locale atît ale activității reninei cît și ale angiotensinei II circulante (Symonds, 1976; Annat și colab., 1978). Aceasta ar explica, cel puțin în parte, modificările permeabilității glomerulare și/sau ale circulației intrarenale. Se cunoaște că angiotensina II este capabilă să producă modificări morfofuncționale endoteliale. În plus, ea prezintă și situsuri receptoare atît la nivelul membranei bazale glomerulare, cît și la nivelul mezangiului (Hornych și Richet, 1977; Ausielio și colab., 1980). Trebuie menționat, pe de altă parte, că atît renina cît și angiotensina pot să joace un rol patogenetic chiar în concentrații reduse, mai ales dacă acționează asupra unui sistem vascular cu sensibilitate modificată (Lindheimer și Katz, 1981).

În patogeneza preeclampsiei pot avea un rol și alte substanțe cu acțiune vasculară: catecolaminele, prostaglandinele, prolactina sau unii factori presori necunoscuți. Concentrația adrenalinei și noradrenalinei pot fi crescute în cursul preeclampsiei (Zuspan și Kawada, 1976). În ceea ce privește prostaglandinele ar putea interveni un deficit relativ al sinte-

zei acestora, în timp ce în sarcina normală este necesară o creștere a prostaglandinei E sau I de către uter sau pereții vasculari, pentru contracararea efectelor vasoconstrictoare ale angiotensinei II (Åstedt, 1972; Linheimer și Dorfman, 1977; Downing și colab., 1980).

În producerea alterărilor endoteliale glomerulare din perioada acută a preeclampsiei, rolul eventual al hipertensiunii arteriale este discutabil, aceasta nefiind întotdeauna prezentă în preeclampsie (Burden și colab., 1979). De asemenea nu sînt dovezi convingătoare că în patogeneza alterărilor glomerulare, vasculare sau hemodinamice ar juca un rol endotoxina bacteriană (Aber, 1982). În producerea alterărilor vasculare a fost discutat și rolul fumatului, preeclampsia fiind mai frecventă la gravidele fumătoare.

În producerea tulburărilor din preeclampsie s-a acordat un rol important și *ischemiei uteroplacentare*. S-a demonstrat o scădere a debitului sanguin placentar prin determinări efectuate cu trasori radioacativi (Na^{24}, Xe^{133}), precum și prezența, în stările de preeclampsie, a unor leziuni vasculare tipice la nivelul placentei (necroză fibrinoidă arteriolară și infiltrație cu celule spumoase). Ischemia ar putea duce la secreția de substanțe presoare sau la deficitul unor factori antihipertensivi placentari (Schwarzkopf, 1979).

Preeclampsia a fost considerată de unii autori drept rezultat al tulburării interrelațiilor imune maternofetale (Scott și colab., 1978). La bolnavele cu preeclampsie s-au evidențiat concentrații serice crescute de C_{1q} fixator și de complexe imune de IgG (Stirrat și colab., 1978). De asemenea în rinichii pacientelor cu preeclampsie au fost evidențiate complexe imune și C_3 în arteriole (Petrucco și colab., 1974), dar aceste date nu au fost confirmate de alți autori (Spargo și colab., 1976; Kincaid-Smith și Fairley, 1976).

Tablou clinicobiologic. Preeclampsia apare, în majoritatea cazurilor, la femei tinere, primipare, fără antecedente renale sau vasculare.

Principalii *factori favorizanți* ai preeclampsiei sînt primiparitatea și predispoziția familială (Plouin și colab., 1982). Rolul primiparității a fost confirmat de studii largi, incidența preeclampsiei la primipare fiind de 10–20% (Friedmann și Neff, 1977; Pollack, 1978). Predispoziția genetică explică apariția preeclampsiei de 3–5 ori mai frecvent în familiile în care ar acționa o transmitere genetică cu penetrabilitate recesivă (Chesley, 1980).

Alți factori favorizanți sînt reprezentați de: vîrsta mamei (preeclampsia are incidență mai crescută la gravide foarte tinere și la cele peste 30 de ani); sarcinile gemelare, sarcinile complicate cu hidramnios și molă hidatiformă, obezitatea și diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, nefropatiile și talasemia asociate sarcinii, factorii nutriționali (malnutriția), factorii socioeconomici (standard de viață scăzut), incompatibilitatea factorului Rh, ca și preeclampsia în antecedente.

Incidența preeclampsiei este între 5 și 7% din totalitatea sarcinilor (Lindheimer și Katz, 1981; Ferris, 1984).

Caracterul definitoriu al preeclampsiei este reprezentat de asocierea *hipertensiunii arteriale* cu *proteinuria*, în ultimul trimestru al sarcinii (după săptămîna a 20-a). În tabloul clinicobiologic au mai fost incluse edemele și anomaliile de coagulare, dar acestea nu sînt obligatoriu asociate, iar semnificația lor este foarte discutată.

Pot fi prezente şi diverse manifestări extrarenale:

— semne cardiovasculare: simptome multiple, asociate cu HTA, şi care sînt de intensitate variată (cefalee, vertij, palpitaţii, acufene şi tulburări vizuale — fosfene, diploidie, diminuarea acuităţii vizuale, amauroză tranzitorie — , insuficienţă ventriculară stîngă);

— semne digestive: greţuri, vărsături, dureri abdominale;

— semne nervoase: iritabilitate, nelinişte psihomotorie, somnolenţă, hiperreflexie osteotendinoasă.

MANIFESTĂRILE RENALE

Trebuie subliniat în mod deosebit că o hipertensiune constatată la o gravidă nu este datorată în toate cazurile unei preeclampsii. Stabilirea etiologiei HTA din timpul sarcinii este dificilă şi a fost deseori bazată pe concepţii greşite. O clasificare mai simplă şi utilă în practică pare să fie aceea propusă de Comitetul de terminologie al Colegiului american al obstetricienilor şi ginecologilor. Acesta împarte stările hipertensive din sarcină în patru categorii:

* preeclampsia şi eclampsia (hipertensiune proprie sarcinii);
* HTA cronică de diverse cauze, în primul rînd renoparenchimatoasă sau renovasculară;
* HTA cronică cu preeclampsie supraadăugată;
* HTA tardivă (tranzitorie) (Katz şi Lindheimer, 1984).

În cursul sarcinii normale, tensiunea arterială începe să scadă precoce pentru ca, între a 16-a şi a 22-a săptămînă, tensiunea arterială diastolică să fie cu 10—15 mm Hg mai mică decît în mod normal. În a doua jumătate a sarcinii, tensiunea arterială creşte în mod treptat, ajungînd la termen la valorile anterioare sarcinii. Cunoaşterea acestor fluctuaţii normale ale tensiunii arteriale este importantă pentru evitarea erorilor de interpretare. Sînt considerate drept limite superioare normale valori diastolice de 75 mm Hg în al doilea trimestru şi de 85 mm Hg în al treilea trimestru (Katz şi Lindheimer, 1984; Ferris, 1984).

Hipertensiunea arterială din preeclampsie este caracterizată prin valori tensionale de 140/80 mm Hg sau mai mari, care se menţin la determinări repetate, timp de 4—6 ore (Lindheimer şi Katz, 1981).

Se consideră de asemenea anormală o creştere care depăşeşte cu 30 mm Hg valorile sistolice anterioare şi respectiv cu 15 mm Hg valorile diastolice, în special cînd această creştere survine relativ rapid, în decurs de cîteva săptămîni. HTA este rareori severă (peste 160/100 mm Hg) sau chiar malignă, putîndu-se asocia cu alterări ale fundului de ochi (retinită, angiospasm, edem retinian), semne de insuficienţă cardiacă şi simptome neurologice. Fundul de ochi arată uneori în preeclampsie un edem retinian discret, cu strălucire caracteristică, fără alterări arteriolare importante. Acestea din urmă pledează pentru o HTA cronică preexistentă, alături de prezenţa hemoragiilor şi exsudatelor retiniene.

O altă caracteristică a creşterii TA în preeclampsie este labilitatea valorilor tensionale şi modificarea ritmului circadian. În timp ce, în sarcina normală, ca şi la femeile negravide, valorile cele mai ridicate apar di-

mineaţa, iar cele mai scăzute în timpul nopţii, în preeclampsie valorile cele mai ridicate survin în timpul nopţii, spre deosebire de alte HTA. Aceasta se datoreşte sensibilităţii vasculare crescute faţă de peptidele şi aminele presoare endogene (Chesley, 1972; Redman şi colab., 1976 a, b; Gant şi colab., 1976).

În timp ce gravida normală rezistă la efectele presoare ale angiotensinelor în perfuzie, pacientele însărcinate care ulterior fac preeclampsie prezintă un răspuns presor semnificativ crescut la angiotensină, chiar cu mai multe săptămîni înainte de a apărea HTA, creşterea în greutate sau semne de coagulopatie de consum (Gant şi colab., 1980; Lindheimer şi Katz, 1982). Şi la femeile cu HTA cronică sensibilitatea la angiotensină în perfuzie creşte înainte de a se dezvolta o preeclampsie supraadăugată.

Un alt aspect interesant al modificării reactivităţii vasculare este dezvoltarea unui răspuns presor în poziţia de decubit dorsal, cu cîteva săptămîni înaintea manifestării unei HTA evidente. S-a demonstrat într-adevăr că femeile normotensive, care vor dezvolta ulterior preeclampsie, prezintă o creştere a tensiunii arteriale diastolice cu peste 20 mm Hg, cînd trec din poziţia de decubit lateral în cea de decubit dorsal (Gant şi colab., 1974; Gant şi Worley, 1977). S-a sugerat că acest fenomen survine din cauza modificării metabolismului angiotensinei II, cînd femeile predispuse la HTA sînt în decubit dorsal (Hayashi şi colab., 1977). Valoarea acestei manevre denumite „testul răspunsului presor la decubit" a fost confirmată de mai multe grupe de cercetători, deşi au existat şi păreri contrare (Kassar şi colab., 1980). Experienţa practică a arătat însă că este vorba de o manevră simplă şi utilă.

Semnificaţia prognostică a HTA din preeclampsie este legată atît de gravitatea creşterii tensionale, cît şi de asocierea cu proteinuria. În cazul unei tensiuni arteriale diastolice de peste 95 mm Hg, mortalitatea fetală este de 4 ori mai mare decît la gravidele normale. Dacă această HTA se însoţeşte de o proteinurie de peste 0,5—1 g/24 ore, mortalitatea fetală poate fi de peste 7—9 ori mai mare (Friedmann şi Neff, 1976).

• *Proteinuria* din preeclampsie este în mod obişnuit moderată, sub 2 g/24 ore, şi numai rareori, în formele severe, poate fi intensă, asociindu-se în acest caz cu un sindrom nefrotic. Ea apare în ultimul trimestru sau în a doua jumătate a sarcinii. Proteinuria nu însoţeşte în toate cazurile hipertensiunea arterială şi edemul poate surveni chiar în mod izolat. Din punct de vedere calitativ, în majoritatea cazurilor, proteinuria din preeclampsie este de tip glomerular (Katz şi Berlyne, 1974). În mod obişnuit, ea dispare după naştere; doar în rare cazuri, proteinuria poate persista timp de mai multe luni.

Prezenţa proteinuriei are semnificaţie în privinţa prognosticului fetal, apreciindu-se că mortalitatea perinatală este de 2—3 ori mai mare decît la gravidele fără proteinurie (De Alvarez, 1976 a, b). În cazul în care proteinuria se asociază cu HTA, prognosticul fetal este deosebit de sever (Friedmann şi Neff, 1976).

Trebuie menţionat însă că, şi în cursul sarcinii normale, excreţia fiziologică de proteine este crescută, considerîndu-se drept valoare limită normală 300 mg/24 ore şi, numai în cazuri excepţionale, pînă la 500 mg/24 ore (McEwan, 1972). În apariţia proteinuriei crescute la gravidele normale,

poate interveni și faptul că, în cursul sarcinii, îndeosebi în ultima perioadă de graviditate, există tendința la adoptarea unei poziții mai lordotice care mărește excreția de proteine și face ca proteinuria „posturală" să fie mai frecventă la gravide. În plus, o altă cauză de creștere a proteinuriei în sarcină poate fi compresiunea venelor renale de către uterul mărit de volum, compresiune care se accentuează în poziția de decubit dorsal.

• *Edemul* poate fi unul din semnele clinice ale preeclampsiei, dar semnificația sa a fost reconsiderată în prezent, deoarece și la gravidele normale se constată frecvent apariția edemelor. Edemul nu mai reprezintă un caracter definitoriu al preeclampsiei (Plouin și colab., 1982). Spre deosebire de edemul din cursul sarcinii normale care este localizat decliv, edemul din preeclampsie este frecvent observat la mîini, față sau este generalizat, distribuție rar întîlnită la gravida normală. O altă caracteristică a edemului din preeclampsie, este posibilitatea apariției sale bruște, ca și asocierea sa cu HTA și cu proteinuria, semne care uneori indică chiar instalarea unei eclampsii (Lindheimer și Katz, 1982).

Prezența izolată a edemului nu este considerată drept semn de prognostic maternofetal defavorabil.

În afară de edemul clinic manifest, s-a considerat drept semn al preeclampsiei și creșterea excesivă în greutate a mamei în cursul sarcinii. S-a constatat însă că, și în sarcina normală, există variații importante ale creșterii ponderale, care în medie este de 12—13 kg, dar există în practică variații mari față de aceasta. Chiar în sarcini care evoluează fără nici o complicație, s-au constatat creșteri marcate în greutate, mergînd pînă la de două ori valoarea medie (Lindheimer și Katz, 1981). Creșterea ponderală observată în mod obișnuit în sarcina normală este în primul rînd datorată creșterii apei în organism (volumul intra- și extravascular). Apa totală crește în medie cu 6—8 litri la gravide. Din această creștere, 4—6 litri sînt reprezentați de lichidele extracelulare. Acumularea lichidiană a fost pusă în legătură cu modificarea proprietăților substanței fundamentale a țesutului conjunctiv (hiperhidratarea mucopolizaharidelor datorată estrogenilor) (Robertson, 1975). La apariția edemului gravidic în timpul sarcinii contribuie în plus o serie de factori care favorizează trecerea lichidelor din vase în spațiul extracelular : creșterea presiunii hidrostatice și a permeabilității capilare, mărirea suprafeței de filtrare a capilarelor prin distensia acestora, scăderea proteinelor plasmatice și a presiunii oncotice (Friedmann, 1976).

În patogeneza edemului din preeclampsie intervine probabil un mecanism de origine renală, fiind dovedit că există o alterare a capacității de excreție renală a sodiului (Chesley, 1972; Lindheimer și Katz, 1977). Totuși, preeclampsia poate surveni și în absența retenției de lichid, volumul plasmatic fiind de obicei scăzut în comparație cu sarcina normală, chiar cînd este prezent edemul.

Cauza retenției de sodiu în preeclampsie nu este clară. Este dovedit că există o diminuare atît a filtrației glomerulare, cît și a fluxului plasmatic renal. Scăderea filtrației glomerulare fiind mai accentuată, are loc o scădere a fracției de filtrare. Diminuarea filtrației glomerulare este de aproximativ 25% în cazurile ușoare de preeclampsie, dar, ținînd seama de faptul că în sarcina normală există o creștere de 30—50% a filtrației glo-

merulare peste valorile normale, în preeclampsie această scădere relativă a filtrației glomerulare poate fi semnificativă. Drept consecință, în practică, trebuie avute în vedere modificările hemodinamice, binecunoscute astăzi, în cursul sarcinii normale.

• *Homeostazia sodiului* este mult modificată în cursul sarcinii normale, fiind dovedită o retenție cumulativă de aproximativ 950 mEq de sodiu, distribuită între produsul de concepție și volumul extravascular matern. Această acumulare de sodiu se produce lent și gradat, cantitatea de sodiu reținută în plus, chiar în ultima perioadă a sarcinii, fiind doar de 3—4 mEq/24 ore. Din cantitatea totală de sodiu reținută, aproximativ 400 mEq sînt opriți în spațiile extracelulare materne, ducînd astfel la hipervolemie fiziologică. Creșterea volumului plasmatic este de aproximativ 50% și începe încă din primul trimestru. Ea ajunge la maximum în trimestrul al doilea și se menține crescută pînă la termen (Chesley, 1972; Pirani și colab., 1973). Hipervolemia maternă și retenția fetală de sodiu sînt înregistrate însă de volum-receptori drept „normale", iar în cazul cînd această hipervolemie fiziologică este redusă prin restricție de sodiu sau diuretice, organismul matern se comportă similar cu organismul femeii negravide cu depleție de sodiu (Lindheimer și Katz, 1977).

Excreția renală de sodiu în sarcina normală este modificată de mai mulți factori care acționează în mod variabil. Pot fi menționați următorii:

* *Factori care măresc excreția renală a sodiului în sarcină:*

— creșterea filtrației glomerulare cu 30—50% ceea ce duce la o suplimentare de 5 000— 10 000 mEq Na/24 ore a cantității de sodiu filtrat. Paralel se produce și o creștere a reabsorbției tubulare a sodiului adaptarea cea mai semnificativă a rinichiului în timpul sarcinii;

— agenți umorali (creșterea producției de progesteron, hormonul antidiuretic hipofizar, neurofizinele, hormonul melanocitostimulant și prostaglandinele vasodilatatoare;

— factori fizici (diminuarea concentrației plasmatice a albuminei cu scăderea consecutivă a presiunii oncotice postglomerulare; diminuarea rezistenței vasculare; modificările posturale materne — decubitul lateral).

* *Factori care diminuează excreția urinară a sodiului în sarcină:*

— creșterea concentrației plasmatice de aldosteron;

— creșterea concentrației altor hormoni cu potențial de a reține sodiul (dezoxicorticosteron, estrogeni, cortizol, hormon lactogen placentar și prolactină);

— factori fizici (creșterea fracției de filtrare care atrage creșterea presiunii oncotice preglomerulare; acțiunea de tip șunt arteriovenos a placentei, decubitusul dorsal și ortostatismul, creșterea presiunii ureterale).

• *Modificările urinare.* Diureza este în mod obișnuit normală și, numai în cazurile cu edeme marcate sau în formele severe, apare oliguria (sub 500 ml/24 ore). Sedimentul urinar nu prezintă modificări caracteristice. Se poate găsi o creștere a leucocituriei (care însă s-a semnalat și în cursul sarcinilor normale). Hematuria și cilindruria sînt de regulă absente.

Scanned with OKEN Scanner

• *Anomaliile de coagulare* constatate uneori în preeclampsie au o incidență și o semnificație discutabile. Pare să fie demonstrat că aceste anomalii apar predominant la pacientele cu preeclampsie severă sau cu eclampsie (Lindheimer și Katz, 1982).

Între modificările mai semnificative, s-a constatat scăderea numărului trombocitelor circulante, care este considerată drept semnul cel mai precoce, survenind chiar cu cîteva săptămîni înainte ca semnele preeclampsiei să devină evidente (Redman și colab., 1976 a-c; Bonnar și colab., 1976; Morrison și Ulevitch, 1978). Scăderea numărului plachetelor sanguine este legată de un consum crescut și de o diminuare a duratei medii de viață.

Se înregistrează, de asemenea, un consum crescut de factor VIII. Complexele solubile de fibrină sînt crescute în ser, iar produșii de degradare ai fibrinei sînt crescuți atît în ser cît și în urină. Concentrația serică a activatorului plasminogenului este diminuată (Lagrue și Bernard, 1979).

• *Anomalii funcționale renale.* În timp ce în sarcina normală există o creștere a parametrilor hemodinamici renali (filtrația glomerulară, fluxul sanguin renal, fluxul plasmatic renal efectiv, fracția de filtrare), în preeclampsie — din cauza vasospasmului arteriolar — toate aceste valori sînt scăzute. Filtrația glomerulară scade cu aproximativ 25—50% din valoarea sa la gravidele normale, rămînînd însă la valori mai crescute decît la femeile negravide de aceeași vîrstă gestațională. Deoarece scăderea filtrației glomerulare este mai mare decît a fluxului sanguin renal, se produce și scăderea fracției de filtrare. Capacitatea de concentrare este variabilă, dar de obicei diminuată (De Alvarez, 1976). În cazul în care există o scădere a capacității de concentrație, se recomandă repetarea determinărilor după a 3-a săptămînă de la trecerea unui episod acut de preeclampsie, deoarece capacitatea de concentrație reprezintă, în aceste condiții, un indice prognostic al stării funcționale renale ulterioare.

În sarcina normală, se constată anomalii tubulare în excreția apei și sodiului, ducînd la instalarea unei balanțe hidrice pozitive, mai ales prin creșterea volumului extracelular, însoțită deseori de excreția întîrziată a lichidelor. Există de asemenea o balanță pozitivă a sodiului.

În preeclampsie, retenția hidrosodată este semnificativ crescută. De asemenea se pot evidenția tulburări în excreția bicarbonaților și ionilor de H precum și în excreția acidului uric. Există o reducere a *clearance*-ului uraților cu o creștere moderată a uricemiei. Scăderea secreției tubulare a uraților ar fi o consecință a lactacidemiei care este rezultatul diminuării fluxului sanguin uterin. Creșterea uricemiei este considerată drept un criteriu de diagnostic diferențial între preeclampsie și hipertensiunea arterială esențială, precum și un valoros indice de prognostic fetal (Redman și colab., 1976 a-c; Godin, 1982).

• *Alte examene biochimice* nu arată modificări specifice cu valoare diagnostică pentru preeclampsie. Ureea și creatinina sanguine sînt normale în formele de gravitate ușoară sau medie, ca și concentrația HCO_3, pH-ul, electroliții (Na^+, K^+, Cl^-) și glicemia.

În sarcina normală valorile ureii și creatininei serice, ale proteinelor totale, albuminelor și globulinelor sînt mai scăzute decît la negravide. Constatarea unor valori apropiate de normal sau doar ușor crescute poate

fi, prin urmare, semnificativă şi necesită investigaţii corespunzătoare asupra funcţiei renale.

În ce priveşte proteinele totale, albuminele şi gamaglobulinele, acestea sînt semnificativ diminuate în preeclampsie faţă de valorile constatate la gravidele normale de aceeaşi vîrstă gestaţională. Pe de altă parte, alfa-1-, alfa-2-globulinele şi betalipoproteinele sînt crescute în preeclampsie, în timp ce lipidele nu arată modificări semnificative. Enzimele serice (transaminazele, fosfataza alcalină ş.a.) sînt în general în limite normale. O creştere a transaminazelor trebuie să ridice suspiciunea unor alterări hepatice sau miocardice marcate.

B. ECLAMPSIA

Este o complicaţie gravă a preeclampsiei care poate duce la moartea mamei şi care survine în prezent cu o frecvenţă de sub 1% (0,7%: Tchobroutski şi colab., 1982; 0,025%: Vutuc şi Beck, 1984), în timp ce în trecut era de 5—10% la bolnavele cu preeclampsie. Eclampsia reprezintă manifestarea unei encefalopatii hipertensive care se traduce printr-un accident acut sau paroxistic, caracterizat în primul rînd printr-o stare convulsivă.

Tabloul clinicobiologic poate fi precedat de o preeclampsie severă sau se poate instala în mod brutal, la gravide aparent sănătoase.

În cazul unei preeclampsii severe valorile tensionale sînt mult crescute (peste 170/110 mmHg), fiind asociate cu edeme importante, oligurie (sub 500 ml/24 ore), proteinurie intensă (peste 3—5 g/24 ore) şi cu semne de deficit funcţional renal (scădere importantă a filtraţiei glomerulare, iar ureea, creatinina şi acidul uric sînt crescute). La acestea se asociază semne digestive (vărsături, epigastralgii), neurologice (astenie, iritabilitate, agitaţie psihomotoare sau insomnie, vertij, acufene, exagerarea reflexelor osteotendinoase) şi tulburări vizuale (scăderea acuităţii vizuale, diploidie şi chiar amauroză, asociate cu angiospasm şi edem retinian).

Debutul crizei de eclampsie este de obicei precedat de o cefalee severă, survenind brusc, sau alteori de o durere epigastrică „în bară", însoţită de vărsături.

Accesul eclamptic propriu-zis apare după o fază prodromală şi este reprezentat de crize convulsive de tip epileptic, cauzate de excitarea zonelor motoare ale creierului. Convulsiile se pot manifesta la început sub forma unor contracţii localizate, traducînd alterări ischemice cerebrale izolate şi devenind apoi generalizate, fază care traduce probabil un edem cerebral extensiv.

În forma tipică, apar contracţii ale musculaturii feţei, începînd din jurul gurii, expresia ochilor devine fixă, capul deviat şi pupilele dilatate. Apoi corpul şi membrele devin rigide printr-o contractură musculară generalizată. Se produce apnee, cianoză, dinţii sînt încleştaţi şi pacienta îşi poate muşca limba. Această fază tonică are o durată de 15—60 de secunde.

În faza următoare, apneea este brusc întreruptă de respirații profunde și apar convulsii clonice la membre și la față.

După 1—2 minute, criza încetează, bolnava rămîne nemișcată și apare o respirație zgomotoasă. Această fază de rezoluție se poate însoți de comă, mai mult sau mai puțin profundă, care durează în mod obișnuit cîteva minute, fiind produsă de edemul, hipoxia și alterările biochimice cerebrale.

De obicei, eclampsia se însoțește doar de cîteva crize convulsive, dar alteori acestea se repetă, devin subintrante și se produce *starea de rău eclamptic* care poate duce la deces prin asfixie, edem pulmonar, hemoragie cerebromningeală sau colaps (Popescu și colab., 1968).

Crizele convulsive se asociază cu creșterea suplimentară a valorilor tensionale, mai ales diatolice, tahicardie, subicter, hipertermie, oligoanurie, semne de deficit funcțional renal (creșterea ureii, creatininei și scăderea *clearance*-ului creatininei), proteinurie masivă, hematurie, hipovolemie și hemoconcentrație.

După accesele severe, pot apărea hemiplegii tranzitorii sau definitive, iar alteori insuficiență renală acută.

În plus, se constată uneori și alte anomalii biologice: hiperuricemie, hiperlactacidemie, hiperglicemie, hiponatriemie, acidoză metabolică și rarori sindrom de coagulare intravasculară diseminată.

Evoluția preeclampsiei și eclampsiei este caracterizată prin regresiunea rapidă, după naștere, a manifestărilor patologice și vindecarea fără sechele și fără recidive, cu ocazia sarcinilor ulterioare.

Mortalitatea maternă, în cursul eclampsiei, a devenit în prezent excepțional de rară, fiind de 0,2‰ (Vutuc și Beck, 1974), în timp ce mortalitatea fetală este încă ridicată (24—25%) (Pritchard, 1980; Vutuc și Beck, 1984).

Prognosticul matern poate fi însă grav în cazul anumitor complicații: accese eclamptice severe sau stare de rău eclamptic, hemoragie cerebrală, edem pulmonar acut, hematom retroplacentar, insuficiență renală acută (Cunningham și Pritchard, 1984).

În ceea ce privește evoluția sarcinii, aceasta se face fără incidente în cazurile ușoare, în timp ce în formele severe, riscurile fetale sînt importante: avort spontan, moartea fătului în uter, hipotrofie și prematuritate fetală.

C. PREECLAMPSIA SUPRAADĂUGATĂ

Tabloul clinicobiologic al preeclampsiei se poate grefa pe fondul unei hipertensiuni arteriale esențiale, al unei hipertensiuni arteriale secundare (renală, vasculară, endocrină), precum și, mai rar, pe fondul unei nefropatii preexistente sarcinii (nefropatii glomerulare primitive sau secundare, nefropatii tubulointerstițiale cronice, nefroangioscleroze).

Preeclampsia supraadăugată are o incidență mai mare decît forma obișnuită a preeclampsiei. Astfel, în cazul nefropatiilor glomerulare preexistente, incidența preeclampsiei este de 17% (Saal, 1981 a, b).

De obicei, însă, sarcina nu are efecte defavorabile în absența hipertensiunii, chiar dacă există proteinurie și hematurie (Lindheimer și Katz,

1977 ; Bear, 1976). Dimpotrivă, în alte cazuri, sarcina poate agrava boala şi poate duce la complicaţii, chiar cînd leziunile sînt uşoare (Fairley şi colab., 1973 ; Kincaid-Smith, 1975). Acestea se pot însă agrava, asociindu-se chiar cu proliferarea extracapilară şi formarea de semilune epiteliale. Dacă există o nefropatie glomerulară asociată cu hipertensiune arterială, mortalitatea fetală poate creşte la 45 % (Ferris, 1975).

În cazul unor nefropatii preexistente evoluţia sarcinii este determinată, în primul rînd, de deficitul funcţiei renale. Chiar o scădere moderată a funcţiei renale, în prezenţa unei hipertensiuni arteriale semnificative, duce la diminuarea marcată a perspectivelor unei evoluţii favorabile a gestaţiei. Dacă funcţia renală este păstrată, iar tensiunea arterială este în limite normale, prognosticul sarcinii nu este mai nefavorabil decît la alte gravide, existînd însă o incidenţă mai crescută a preeclampsiei (Katz şi colab., 1980). Dintr-un număr de 123 sarcini cu diverse nefropatii glomerulare preexistente, peste 50 % au evoluat fără nici o complicaţie, iar funcţia renală s-a deteriorat doar în 8 % din cazuri (Surian şi colab., 1984).

Tabloul clinicobiologic se caracterizează prin agravarea semnelor vasculare şi renale, cu posibilitatea accelerării unei hipertensiuni preexistente, în special cu creşterea tensiunii arteriale diastolice, precum şi cu accentuarea proteinuriei. În plus, poate fi asociată oliguria cu deteriorarea funcţiei renale, precum şi semne de coagulare intravasculară diseminată.

Preeclampsia supraadăugată se instalează în general mai precoce decît preeclampsia simplă, uneori chiar în primele două trimestre ale sarcinii, şi se complică frecvent cu eclampsie (Kincaid-Smith, 1975).

Evoluţia este în general mai gravă, putîndu-se dezvolta rapid un tablou clinic sever care reprezintă o urgenţă medicală cu risc vital (Lindheimer şi Katz, 1982).

În cazul unei sarcini ulterioare, există o probabilitate crescută de recidivă a unui sindrom grav de preeclampsie supraadăugată (Chesley, 1978).

D. TRATAMENTUL PREECLAMPSIEI ŞI ECLAMPSIEI

Obiectivele tratamentului sînt reprezentate de ducerea sarcinii la termen, cu complicaţii cît mai reduse, atît pentru mamă cît şi pentru făt. Tratamentul are drept scop :

— pentru *mamă* : prevenirea eclampsiei, evitarea accidentelor vasculare şi micşorarea riscurilor renale, hepatice şi cardiace în timpul sarcinii şi travaliului, precum şi revenirea postpartum la starea normală de sănătate ;

— pentru *făt* : asigurarea unei durate cît mai apropiate de normal a sarcinii, precum şi a unei viabilităţi optime ; reducerea mortalităţii fetale ; reducerea morbidităţii neonatale şi în special a hipotrofiei fetale.

Măsurile preventive, care vor fi asigurate în primul rînd, vor trebui să țină seama de evitarea și/sau corectarea eventuală a factorilor favorizanți ai apariției preeclampsiei.

Dintre factorii patogenetici, trebuie acordată o atenție deosebită evitării unei depleții de volum prin utilizarea inadecvată a diureticelor care, în prezent, sînt contraindicate chiar în cazul unor edeme gravidice severe (Chesley, 1980; Aber, 1982; Ferris, 1984). Această precauție se bazează pe faptul dovedit că, în preeclampsie, intervine o depleție a volumului sanguin și plasmatic, precum și o reducere semnificativă atît a fluxului sanguin renal, cît și a fluxului sanguin uteroplacentar. Orice reducere în plus a perfuziei acestor organe va compromite funcția renală și placentară. Diureticele sînt de asemenea contraindicate în cazul unei hipertensiuni arteriale moderate, care nu este asociată cu proteinurie. Singura justificare a administrării diureticelor este insuficiența cardiacă și edemul pulmonar acut. Mai mult, s-au recomandat chiar măsuri de creștere a volumului plasmatic, fie prin administrarea orală sau i.v. de soluții saline, fie prin expansiunea directă a volumului intravascular prin utilizarea de plasmaexpanderi (Goodlin și colab., 1978; Friedberg și Petri, 1981), dar aceste rezultate nu au fost confirmate de alți autori (Morris și O'Grady, 1979). În plus, se va interzice fumatul, care favorizează producerea unor leziuni ale peretelui vascular.

În același sens, unii autori contraindică tratarea unei hipertensiuni gravidice moderate, dacă aceasta nu se însoțește de proteinurie, deoarece efectele hemodinamice ale scăderii tensionale pot duce la reducerea perfuziei renale și uteroplacentare (Aber, 1982). Controlul tensiunii arteriale a mamei nu este întotdeauna și în interesul fătului.

Cu toate că se cunosc date care arată rolul patogen posibil al alterărilor endoteliale, al activării plachetelor și al anomaliilor factorilor implicați în coagulare și fibrinoliză, nu se consideră justificat, în prezent, un tratament preventiv bazat pe utilizarea anticoagulantelor. Deși acest tratament a fost recomandat și aplicat în cazurile severe de preeclampsie și eclampsie, administrarea anticoagulantelor are totuși o eficacitate limitată și implică riscuri importante (hemoragie cerebrală, hematom hepatic subcapsular și complicații fetale) (Bonnar și colab., 1976; Howie, 1977; Lindheimer și Katz, 1981).

a) În formele *ușoare* și *moderate* de preeclampsie se recomandă repaus relativ, în condiții de spitalizare și supraveghere atentă, timp de cîteva zile. Regimul dietetic va fi echilibrat, fără restricție de sodiu, normoprotidic, normocaloric și bogat în vitamine.

Tensiunea arterială va fi determinată de patru ori pe zi, iar greutatea corporală de trei ori pe săptămînă. Se vor determina proteinuria cantitativă pe 24 ore și clearance-ul la creatinină o dată pe săptămînă. Gravidele vor fi controlate în mod repetat de obstetrician pentru a se stabili din timp prezența unor anomalii ale dezvoltării fetale.

Se va suspecta o agravare a evoluției preeclampsiei în cazul în care se constată o creștere bruscă în greutate, creșterea valorilor tensionale, apariția unei proteinurii persistente, creșterea concentrației creatininei plasmatice cu diminuarea *clearance*-ului la creatinină și semne premonitorii de preeclampsie severă sau eclampsie (cefalee marcată și persistentă,

tulburări vizuale, epigastralgii şi dureri uterine care pot sugera *abruptio placentae*). De asemenea, sînt considerate drept semne de agravare lipsa de creştere progresivă a mărimii uterului sau diminuarea frecvenţei şi intensităţii mişcărilor fetale.

În cazul apariţiei semnelor de suspiciune a agravării, va fi recomandat tratamentul aplicat în formele severe de preeclampsie.

b) În formele *severe* de preeclampsie şi în *eclampsie*, terapia se bazează pe: scăderea valorilor tensionale şi prevenirea deteriorării funcţiei renale; prevenirea convulsiilor, în caz de preeclampsie severă, şi suprimarea acestora în caz de eclampsie; măsuri de reanimare şi terapie intensivă; stabilirea momentului optim al terminării sarcinii.

Scăderea valorilor tensionale. Terapia antihipertensivă este categoric indicată cînd tensiunea arterială diastolică depăşeşte 95 mmHg. Toate aceste măsuri trebuie să urmărească asigurarea unei evoluţii favorabile a stării generale a mamei, cît şi buna dezvoltare a produsului de concepţie. Cînd creşterile tensionale sînt mai puţin importante, complicaţiile vasculare nu ameninţă mama, dar implică riscuri pentru făt (hipotrofie sau moarte fetală), precum şi posibilitatea dezvoltării unei preeclampsii. Aceste riscuri sînt mai mari dacă hipertensiunea arterială se asociază cu proteinurie sau hiperuricemie (Lindheimer şi colab., 1980; Godin, 1982).

Totuşi, administrarea medicaţiei antihipertensive trebuie făcută cu precauţie, în sensul evitării unor scăderi brutale sau prea importante ale tensiunii arteriale, care ar putea duce la scăderea concomitentă a irigaţiei uteroplacentare (Ferris, 1977; Gant şi Worley, 1977). Tensiunea arterială diastolică nu trebuie coborîtă sub 80 mm Hg (Editorial MMW, 1984).

Există mecanisme importante de autoreglare a fluxului sanguin uterin, dar fătul poate suferi alteraţii ireversibile, chiar după perioade scurte de ischemie. În consecinţă, într-o sarcină la termen, chiar în caz de creşteri acute tensionale care necesită medicaţie hipotensoare parenterală, se va urmări o scădere a tensiunii diastolice numai pînă la valori de 95—105 mm Hg. Prin această atitudine terapeutică diminuează atît riscul matern cît şi cel fetal. Totuşi, fiecare caz va fi tratat în mod individualizat, ţinînd seama şi de valorile tensionale din prima fază a sarcinii.

Preparatele antihipertensive care pot fi eficace pe cale orală în cursul sarcinii şi care sînt lipsite de efecte secundare importante sînt preparatele de *hidralazină* şi *alfametildopa*, recomandabile în doze uzuale(50—150 mg/zi şi respectiv 500—1 000 mg/zi), iar parenteral hidralazină, alcaloizi de veratrum, preparate de rauwolfia şi eventual dizoxid. Hidralazina este de preferat faţă de alfametildopa deoarece măreşte fluxul sanguin renal şi cerebral şi nu au efecte defavorabile asupra fătului. Hidralazina are însă tendinţa de a produce tahicardie şi de a exagera starea hiperdinamică fiziologică a sarcinii (Katz şi Lindheimer, 1984). Alfametildopa se foloseşte mai ales pentru tratamentul pe termen lung al hipertensiunii arteriale.

Sînt în principiu *contraindicate* drogurile ganglioplegice, deoarece pot produce ileus la făt, precum şi nitroprusiatul de sodiu care poate duce la moartea fătului în uter.

În ceea ce privește *betablocantele*, aplicarea lor a fost controversată deoarece există date care indică posibilitatea unor efecte defavorabile asupra evoluției fătului (oprirea creșterii intrauterine, disfuncție respiratorie la naștere, bradicardie, hipoglicemie și reducerea fluxului sanguin ombilical), precum și declanșarea prematură a travaliului (Redman, 1980). Totuși, în prezent se recomandă betablocantele selective (Ferris, 1984), asociate cu hidralazină: Atenolol (Tenormin) 50—100 mg/zi; Metoprolol (Lopresor) 100—200 mg/zi, Acebutolol (Prent) 200—400 mg/zi.

Terapia diuretică este contraindicată profilactic și va fi evitată și în tratamentul hipertensiunii arteriale deoarece agravează hipovolemia, scade perfuzia sanguină uteroplacentară, poate produce hipotensiune și chiar colaps vascular postpartum, tulburări electrolitice (scăderea Na^+, K^+, Cl^-) și alcaloză metabolică (Alvarez, 1976; Redman, 1980). Totuși, o indicație pentru asocierea diureticelor o reprezintă insuficiența ventriculară stîngă, care poate complica o preeclampsie severă (Clark și colab., 1972). Există însă și opinia că diureticele sînt utile în cazul cînd creșterea tensională este semnificativă și se asociază și cu edeme (Editorial MMW, 1984; Ferris, 1984).

În cazul unor creșteri tranzitorii ale tensiunii arteriale, hidralazina se va administra intermitent i.m. sau s.c., în doze de 10—20 mg/24 ore, în timp ce în formele severe se administrează i.v. 5—10 mg, controlîndu-se valorile tensionale la 5—10 minute și urmărindu-se concomitent frecvența pulsului. Poate apărea tahicardie și scăderea debitului urinar orar care reflectă diminuarea fluxului sanguin renal. Se va repeta injecția i.v. ori de cîte ori tensiunea diastolică crește la 110 mm Hg sau mai mult (Redman, 1980; Friedberg și Petri, 1981).

Alcaloizii de Rauwolfia nu au o eficacitate deosebită. În plus, prezintă dezavantajul de a produce tulburări respiratorii la noii născuți, în urma tumefacției mucoaselor căilor aeriene. În caz de necesitate, se poate administra totuși Raunervil i.v. în doze de 0,5—2,5 mg. Alcaloizii de *Veratrum* în general nu se mai utilizează.

Alfametildopa poate da rezultate favorabile pe cale orală, răspunsul hipotensor observîndu-se în decurs de 12 ore dacă se administrează o doză inițială mare, de 750—1 000 mg, urmată apoi de 1 000—2 000 mg/24 ore. În caz de necesitate se pot administra pînă la 4 000 mg/zi. În hipertensiunea arterială severă, metildopa se poate administra i.v. în doze de 250—500 mg repetate la 6 ore.

Diazoxidul se va administra numai în cazuri extreme, cînd hipertensiunea arterială severă este rezistentă la altă terapie hipotensoare. Preparatul nu se va administra în dozele standard (300 mg în injecție i.v. rapidă) deoarece poate produce hipotensiune marcată. Este preferabilă și eficace administrarea intermitentă și rapidă i.v. de Diazoxid în doze mici de 30—60 mg, ținînd seama de riscul de atonie uterină care poate apărea, dar care este rapid reversibil prin administrarea de oxitocină (Redman, 1977; Ram și Kaplan, 1979; Lindheimer și Katz, 1982).

În orice schemă de tratament antihipertensiv în preeclampsie, trebuie să se recomande doze mai mari în cursul nopții pentru că, în pre-

eclampsie, este interesat ritmul circadian şi survine o creştere nocturnă a valorilor tensionale (Redman şi colab., 1976).

Vor fi strict contraindicate în tratamentul hipertensiunii preeclamptice drogurile care inhibă enzima convertoare a angiotensinei, cum este *Captoprilul* care, în cercetări experimentale, a dus la mortalitate fetală crescută, precum şi *Nifedipina* care are acţiune embriotoxică (Editorial MMW, 1984, Ferris, 1984).

• *Prevenirea convulsiilor în preeclampsia severă şi tratamentul lor în eclampsie*. Pentru prevenirea eclampsiei, tratamentul de elecţie este recomandarea declanşării travaliului, în cazurile de preeclampsie în care sarcina este suficient de avansată (peste săptămîna 34), iar semnele de maturitate fetală sînt satisfăcătoare. În cazul cînd gestaţia este într-un stadiu mai precoce se va încerca aplicarea unor *măsuri de temporizare* cum sînt:

— repausul obligatoriu la pat în decubit lateral stîng;

— administrarea preventivă a sulfatului de magneziu în cazul cînd semnele neurologice (în special hiperreflexia) indică iminenţa convulsiilor;

— administrarea parenterală de hidralazină sau a unui alt antihipertensiv;

În cazul în care convulsiile s-au declanşat, se va administra în injecţie 20 ml i.v. *sulfat de magneziu* 20 % cu un ritm de administrare de 1 g/minut, urmată imediat de injectarea i.m. de 20 ml soluţie de sulfat de magneziu 50 %, divizată în 2 doze, injectate fiecare intrafesier profund. Ulterior se vor administra i.m. cîte 10 ml sulfat de magneziu 50 % la fiecare 4 ore. În dozele recomandate, concentraţia plasmatică a magneziului se stabilizează de obicei între 4 şi 7 mEq/l. Pentru a se evita însă fenomenele de toxicitate, care apar cînd concentraţia plasmatică depăşeşte 7 mEq/l, se va controla la fiecare nouă administrare dacă reflexul rotulian este prezent, dacă diureza pe 4 ore este de cel puţin 100 ml şi dacă nu a survenit o depresiune respiratorie. În cazul în care apar aceste semne se va întrerupe administrarea preparatului, iar dacă totuşi a apărut o depresiune respiratorie prin hipermagneziemie, antidotul eficace este *gluconatul de calciu* (10 ml) soluţie 10 % injectat continuu în decurs de 3 minute (schemă recomandată de Pritchard în 1980 şi 1984).

În cazul în care convulsiile persistă, se va injecta lent i.v., în cel puţin 3 minute, 0,25 g *amobarbital* sodic sau 0,10 g fenobarbital i.m. la 2—4 ore. Ca alternativă terapeutică se pot recomanda: *diazepam* 20—30 mg. i.v. (care implică însă riscul unor efecte defavorabile asupra fătului: apnee după naştere, hipotonie, torpoare ş.a.), *clorpromazin* 25—150 mg (Cardi şi Rouchy, 1976), *petidină* 100 mg (Mialgin) sau *tiopental* i.v.

• *Măsuri de reanimare şi terapie intensivă*. Pacienta va fi izolată într-o cameră întunecată şi liniştită şi va fi permanent supravegheată de un cadru specializat în reanimare obstetricală. Se va favoriza drenajul secreţiilor bronhofaringiene şi se va evita muşcarea limbii prin aplicarea unui depărtător de gură sau a unei piese de cauciuc între maxilare.

Cît timp pacienta este inconştientă, nu se vor administra lichide per os, pentru evitarea pneumoniei de aspiraţie. Odată cu încetarea crizei

convulsive și restabilirea respirației, se va administra oxigen pe sondă nazală.

În cazuri grave, se va face intubația orotraheală și ventilație asistată cu presiune pozitivă intermitentă și oxigenoterapie.

• *Stabilirea momentului terminării sarcinii.* Îndepărtarea rapidă a fătului din uter reprezintă singurul mijloc eficace, în cazurile complicate cu eclampsie, dar întreruperea obstetricală a sarcinii nu va fi efectuată atît timp cît persistă convulsiile sau coma (Cunningham și Prichard, 1984). Dacă evoluția este favorabilă, sarcina va fi întreruptă la 48 de ore după ultima criză convulsivă.

În afară de gravitatea eclampsiei, alte indicații de întrerupere a sarcinii sînt reprezentate de : apariția semnelor clinicobiologice de coagulare intravasculară diseminată, creșterea concentrației serice a ureii, creatininei și acidului uric, precum și creșterea progresivă a proteinuriei.

Întreruperea sarcinii se va face prin provocarea nașterii pe cale naturală, uterul acestor paciente fiind extrem de sensibil la ocitocice. Intervenția cezariană va fi efectuată de obicei doar în caz de indicație obstetricală.

Prognosticul pe termen lung al femeilor care au prezentat preeclampsie nu este precizat. Este posibil ca o parte din aceste paciente să prezinte ulterior hipertensiune arterială sau nefropatie cronică, iar în cursul sarcinilor ulterioare o incidență crescută a preeclampsiei și eclampsiei (Zosin și colab., 1966 și 1969 ; Chesley, 1978 ; Schwarzkopf, 1979 ; Lindheimer și Katz, 1981 ; Katz și Lindheimer, 1984).

E. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ GESTAȚIONALĂ

Este o formă deosebită sub care se prezintă hipertensiunea din sarcină, caracterizată prin faptul că apare numai în ultimul trimestru al gravidității sau în prima perioadă a puerperalității.

Acest tip de hipertensiune arterială survine la femei care au fost normotensive atît înainte cît și pe parcursul sarcinii. Valorile tensionale sînt de obicei moderat crescute și rareori severe (peste 170/110 mm Hg) și în mod obișnuit nu se asociază cu manifestări subiective și semne de visceralizare. De asemenea, lipsesc proteinuria și edemele. O altă particularitate o reprezintă durata tranzitorie, valorile tensionale normalizîndu-se în primele 10 zile postpartum (Chesley, 1980 ; Lindheimer și Katz, 1982).

În cazul cînd această formă de hipertensiune apare la nulipare, este posibil să reprezinte o manifestare izolată de preeclampsie și este recomandabil ca aceste paciente să fie tratate ca și cum ar fi preeclamptice.

Prognosticul matern este favorabil, la fel ca și cel fetal. Hipertensiunea arterială gestațională se poate repeta la eventualele 2—3 sarcini ulterioare, valorile tensionale redevenind normale după delivrare.

Scanned with OKEN Scanner

Totuşi, se consideră că pacientele cu acest tip de hipertensiune arterială reprezintă cazuri care pot dezvolta mai frecvent hipertensiunea arterială odată cu înaintarea în vîrstă (Katz şi Lindheimer, 1984).

F. INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ ÎN CURSUL SARCINII

Insuficienţa renală acută reprezintă o problemă obstetricală importantă din cauza gravităţii acestui sindrom care este asociat cu complicaţii grave şi cu o mortalitate încă relativ ridicată. Deşi incidenţa insuficienţei renale acute legate de graviditate este relativ mică, ea survine încă la aproximativ 1 : 2 000—5 000 sarcini (Katz şi Lindheimer, 1984).

În cursul sarcinii, insuficienţa renală poate apărea fie între săptămîna a 12-a şi a 18-a, în special ca urmare a avortului septic, fie în ultima perioadă a sarcinii, avînd incidenţa maximă în săptămînile 35—40 (Lindheimer şi Katz, 1982), cînd este consecinţa preeclampsiei severe, eclampsiei sau a unor complicaţii obstetricale.

Etiologia insuficienţei renale acute în cursul sarcinii este foarte diversă:

— pot interveni în numeroase cazuri aceiaşi factori etiologici care duc la insuficienţă renală acută şi în afara sarcinii : infecţii, pielonefrită acută, hemoragii, stare de şoc, intoxicaţie cu medicamente sau substanţe chimice nefrotoxice, reacţii posttransfuzionale, depleţii hidroelectrolitice (insuficientă renală funcţională) prin *hiperemesis gravidarum* şi vărsături tardive ale sarcinii ş.a.;

— poate surveni insuficienţă renală acută datorită unor complicaţii obstetricale, cum sînt: *abruptio placentae*, preeclampsia severă şi eclampsia, traumatisme obstetricale cu interesarea extensivă a ţesuturilor moi, embolii cu lichid amniotic, sindromul de coagulare intravasculară diseminată;

— există în plus două forme anatomoclinice ale insuficienţei renale acute care survin mai rar, dar sînt specifice sarcinii : atrofia galbenă pseudoacută obstetricală (degenerescenţa acută grasă a ficatului în sarcină) şi insuficienţa renală postpartum idiopatică (sindromul hemolitic uremic).

Morfopatologie. Ca şi în insuficienţa renală acută de alte etiologii, în majoritatea cazurilor de IRA din cursul gravidităţii este vorba de o necroză tubulară acută, în timp ce alte leziuni ale parenchimului renal (alterări glomerulare, interstiţiale, vasculare sau nefropatia obstructivă acută) intervin mai rar. Este de menţionat, de asemenea, că, în insuficienţa renală acută de cauză obstetricală, se întîlneşte relativ frecvent necroză corticală acută (cu o incidenţă de 10—30 %, în comparaţie cu o incidenţă de sub 5 % la femeile cu insuficienţă renală acută în afara sarcinii (Grünfeld şi colab., 1980; Lindheimer şi Katz, 1981).

Tabloul clinicobiologic al insuficienţei renale acute din cursul sarcinii prezintă anumite particularităţi, în raport cu forma sa anatomoclinică şi cu factorii etiologici.

a) Insuficienţa renală acută prin cauze neobstetricale

Cea mai importantă este *insuficienţa renală acută postabortum*. Insuficienţa renală acută funcţională este mai rar întîlnită. Tabloul clinic al insuficienţei renale acute este dominat de manifestări extrarenale de tip toxiinfecţios, asociate cu şoc şi hemoliză şi survenind după o manevră abortivă. Sindromul infecţios este de obicei de scurtă durată (3 zile, în majoritatea cazurilor). Hemocultura este frecvent pozitivă, evidenţiind germeni anaerobi (*Clostridium welchii*) şi, mai rar, *Escherichia coli*. Hemoliza este manifestă, fiind asociată cu icter şi anemie importantă (Guédon şi colab., 1969). În formele grave, există un sindrom hemoragic important, datorat coagulării intravasculare (Nicolicioiu şi colab., 1984).

Manifestările renale sînt cele ale insuficienţei renale acute prin necroză tubulară acută, evoluţia fiind caracterizată prin oligoanurie iniţială, în majoritatea cazurilor. Pot exista însă şi forme neoligurice. Se produce o creştere rapidă a azotemiei la valori mari, precum şi tulburări hidroelectrolitice şi acidobazice uneori importante (Mănescu şi colab., 1982).

Prognosticul s-a ameliorat mult odată cu aplicarea terapiei moderne, dar mortalitatea rămîne încă ridicată (15—20 %).

b) Insuficienţa renală acută prin cauze obstetricale

• Insuficienţa renală acută din preeclampsia severă şi din eclampsie este în prezent rareori întîlnită, ea survenind mai ales la gravide în vîrstă şi care deseori sînt multipare. Mecanismul apariţiei nu este precizat. Este incriminată ischemia consecutivă obstrucţiei capilarelor glomerulare, datorată tumefacţiei celulelor endoteliale glomerulare. Ischemia ar duce la necroză tubulară acută şi uneori la necroză corticală. Alte mecanisme care pot contribui la instalarea insuficienţei renale acute sînt obstrucţia intratubulară prin cilindri de hemoglobină, în urma hemolizei intravasculare, sau cilindri de mioglobină în cazurile cu convulsii severe şi rabdomioliză secundară. Prezenţa hemolizei, precum şi a unor semne de anemie hemolitică microangiopatică, sugerează şi intervenţia unei coagulări intravasculare (Grünfeld şi colab., 1980).

• Insuficienţa renală acută din *abruptio placentae* şi din alte complicaţii ale sarcinii (moartea fetală intrauterină, embolia cu lichid amniotic) se asociază în 50 % din cazuri cu necroză corticală bilaterală (Sheehan şi Lynch, 1973; Grünfeld şi colab., 1980).

c) Necroza corticală renală bilaterală

Poate complica avortul septic, în special formele grave cu septicemie severă, asociate cu coagulare intravasculară. Ea apare însă mai frecvent în insuficienţa renală acută care survine tardiv în cursul sarcinii sau imediat postpartum, atît în cazurile de preeclampsie severă cît şi în alte complicaţii obstetricale (îndeosebi *abruptio placentae* sau moartea fătului în uter).

Tabloul clinicobiologic este caracterizat prin gravitate deosebită şi lipsa reluării diurezei, după o oligoanurie prelungită peste 10 zile (Kleinknecht şi colab., 1973).

Precizarea diagnosticului necesită biopsie renală şi/sau arteriografie selectivă, metode care pot diferenţia forma în focare de forma difuză. Forma *difuză* afectează şi distruge aproape toţi glomerulii corticali şi poate duce la anurie ireversibilă şi deces. Forma în *focare* apare mai frecvent şi se caracterizează printr-un episod iniţial de oligurie severă, urmat de reluarea variabilă a funcţiei renale şi de o perioadă stabilă de insuficienţă renală moderată. Insuficienţa renală se menţine cîtiva ani (în medie 3 ani), dar ulterior funcţia renală se deteriorează progresiv şi se instalează insuficienţa renală terminală, care necesită hemodializă cronică sau transplantare renală (Grünfeld şi colab., 1980).

Mecanismele care favorizează incidenţa crescută a necrozei corticale la gravide nu sînt bine cunoscute. În unele cazuri, s-a constatat că este vorba despre multipare mai în vîrstă, la care există o nefroscleroză arteriolară difuză care face rinichiul vulnerabil mai la necroza de coagulare. Alt mecanism patogenetic ar fi reprezentat de un vasospasm renal selectiv şi prelungit care poate fi urmat de activarea locală a coagulării (Matlin şi Garry, 1974).

d) Insuficienţa renală acută specifică sarcinii

• Insuficienţa renală acută din atrofia galbenă pseudoacută obstetricală (*steatoza acută hepatică gravidică*) poate surveni precoce în postpartum sau, mai rar, în al 3-lea trimestru al sarcinii. Incidenţa sa este foarte redusă, această formă fiind cunoscută abia în ultimii ani (Holzbach, 1976; Bletry şi colab., 1979). Debutul este caracterizat prin manifestări generale (febră) şi digestive (greţuri, vărsături şi dureri abdominale) care se asociază rapid cu icter (cu fosfatază alcalină normală şi o uşoară creştere a transaminazelor şi amilazelor). În 20% din cazuri există semne de preeclampsie. Incidenţa insuficienţei renale acute, în steatoza acută hepatică gravidică, este de 60% sau mai mare, iar mortalitatea de 70—75%, cauza decesului fiind în primul rînd insuficienţa hepatică (Bletry şi colab., 1979). În ultimii ani prognosticul pare să fie ameliorat (Grünfeld şi colab., 1980).

Patogeneza nu este precizată. IRA poate fi declanşată de pancreatita acută, coagularea intravasculară diseminată sau de factori care intervin în sindromul hepatorenal, în special tulburările hemodinamice.

• Insuficienţa renală acută postpartum idiopatică (*sindromul hemolitic uremic postpartum*) este tratată în cadrul subcapitolului „Sindromul hemolitic uremic".

Tratamentul insuficienţei renale acute din sarcină este în general similar cu acela aplicat în insuficienţa renală acută de alte etiologii.

Totuşi, trebuie ţinut seama că, în sarcina tardivă, un factor etiopatogenetic important este hemoragia uterină care poate fi nemanifestă, iar pierderea sanguină să fie subapreciată.

Se recomandă ca tratamentul prin transfuzii sanguine să fie aplicat precoce şi intensiv. Aceasta ar putea să împiedice sau să prevină dezvoltarea necrozei tubulare acute sau a necrozei corticale renale.

Deoarece substanţele de retenţie azotată traversează placenta, dializa trebuie să fie aplicată precoce şi să tindă la menţinerea ureii sanguine în jur de 60 mg% (dializa profilactică). În cursul dializei se va monitoriza cu atenţie echilibrul hidric şi electrolitic pentru a se evita devieri excesive care ar putea compromite irigaţia uteroplacentară. Dacă produsul de concepţie este aproape de maturitate este preferabil să se procedeze la întreruperea sarcinii, odată ce starea mamei a fost echilibrată (Chugh şi colab., 1976; Lindheimer şi Katz, 1982; Katz şi Lindheimer, 1984).

G. PIELONEFRITA ACUTĂ GRAVIDICĂ

Pielonefrita acută este cea mai comună complicaţie infecţioasă a sarcinii. Se apreciează că aproximativ 1–2% din gravide fac pielonefrită acută în timpul sarcinii, iar dintre gravidele cu bacteriurie semnificativă precoce aproximativ 30% dezvoltă ulterior o pielonefrită acută manifestă (Cunningham şi colab., 1973).

Pielonefrita acută gravidică se datorează existenţei unor condiţii favorizante multiple: compresiunea exercitată de uterul gravid asupra lojii renale şi ureterelor; atonia musculară de origine hormonală; diminuarea peristalticii ureterale şi dilatarea tractului excretor superior (Pytel şi colab., 1980); creşterea spaţiului mort; toleranţa imunitară scăzută a organismului gravidei care explică frecvenţa infecţiei şi a recidivelor.

Pielonefrita acută gravidică survine de obicei după a IV a lună de sarcină şi mai frecvent în faza tardivă a sarcinii (lunile V–VII), dar poate apărea şi foarte precoce (Harris şi Gilstrop, 1974; Williams şi colab., 1975).

Tabloul clinicobiologic este asemănător cu pielonefrita acută ce survine la negravide şi debutează în mod obişnuit brusc, cu febră, fiind dominat de obicei de semne generale (alterarea stării generale, transpiraţii, cefalee, greţuri, vărsături, dureri abdominale, astenie), asociate cu semne locale (dureri lombare uni- sau bilaterale, sensibilitatea lojii lombare la palpare şi percuţie) şi cu manifestări urinare (polakiurie, disurie, nicturie, cistalgii).

Investigaţiile de laborator evidenţiază leucociturie importantă pînă la piurie, hematurie în mod obişnuit microscopică, cilindri leucocitari şi proteinurie redusă (0,5–1 g/24 ore).

Bacteriuria semnificativă reprezintă cel mai important semn care atestă prezenţa infecţiei urinare, în majoritatea cazurilor evidenţiindu-se *Escherichia coli*, în general sensibilă la antibiotice.

Pentru precizarea sediului infecţiei urinare este utilă efectuarea imunofluorescenţei bacteriilor urinare, care evidenţiază fixarea de anticorpi pe germenii urinari în cazul localizării infecţiei la nivelul parenchimului renal (Thomas şi Forland, 1982; Mănescu şi colab., 1982).

Explorarea funcţională renală evidenţiază o diminuare tranzitorie, dar destul de marcată, a filtraţiei glomerulare, spre deosebire de pielonefrita acută la negravide care nu influenţează semnificativ funcţia renală (Whalley şi colab., 1975).

Pielonefrita acută gravidică *evoluează* în general favorabil, răspunzînd rapid (48—72 ore) la tratamentul medical. Există însă forme severe (gravido-toxice), cu o frecvenţă de aproximativ 3% (Cunningham şi colab., 1973), care se pot complica cu şoc septic şi insuficienţă renală acută. Alte complicaţii mai rare sînt abcesul cortical sau perirenal.

Prognosticul matern este în general favorabil, dar poate duce la moarte, în pielonefrita acută gravido-toxică cu insuficienţă renală acută, sau la pielonefrită cronică după naştere (Sever şi colab., 1975). Trebuie menţionat că, în unele cazuri, pielonefrita acută poate reprezenta o acutizare a unei pielonefrite cronice cu evoluţie latentă.

În privinţa prognosticului fetal, pielonefrita acută gravidică implică risc crescut de prematuritate, hipotrofie fetală şi mortalitate perinatală.

Tratamentul pielonefritei acute gravidice impune, pe plan *profilactic*, depistarea din timp, antepartum, a factorilor favorizanţi şi îndepărtarea lor în cazul că este posibil. Se vor evita sau limita cateterismele ureterale, iar în cazul în care sînt strict necesare se vor lua toate măsurile de asepsie. Se va cerceta sistematic existenţa bacteriuriei asimptomatice şi/sau simptomatice. Tratamentul corespunzător al acestor bacteriurii reprezintă o profilaxie valoroasă a instalării pielonefritei acute la gravide. Tratamentul antibiotic corect al bacteriuriei asimptomatice sau simptomatice scade frecvenţa pielonefritei acute de la 30 la 5% (Brumfitt, 1975).

Tratamentul *curativ* al pielonefritei acute gravidice are drept scop îndepărtarea infecţiei renale şi eventual a factorilor predispozanţi. Ca măsuri generale, se recomandă repausul la pat timp de 8—14 zile, în funcţie de scăderea febrei, de semnele renale şi de starea generală a gravidei.

Regimul dietetic va fi uşor digestibil, fără condimente sau iritante (alcool, cafea), bogat în vitamine, celulozice, sucuri de fructe. Regimul va fi normoprotidic (se impune restricţie protidică doar în cazurile cu insuficienţă renală) şi uşor hiposodat. Se vor administra lichide din abundenţă (2 000—2 500 ml/zi).

Tratamentul antiinfecţios necesită identificarea şi testarea sensibilităţii germenului cauzal. Se va începe însă tratamentul imediat după recoltarea pentru uroculturi, adaptîndu-se eventual ulterior după datele antibiogramei.

Tratamentul antiinfecţios al pielonefritei acute gravidice include însă o serie de probleme dificile legate de modificările fiziologice ale sarcinii care influenţează farmacocinetica majorităţii antibioticelor.

În cursul sarcinii, creşterea volumului plasmatic şi a ratei *clearance*-ului renal al antibioticelor determină o scădere a concentraţiei serice şi tisulare a acestora. Pentru obţinerea unor concentraţii utile terapeutic sînt necesare doze cu 30—50% mai mari decît la negravide (Philipson, 1982). Pe de altă parte, alegerea antibioticelor trebuie să ţină seama de riscurile maternofetale ale antibioticelor şi chimioterapicelor. Pentru a evita accidentele terapeutice atît la mamă cît şi la făt, se vor recomanda droguri lipsite de toxicitate sau potenţial teratogen.

Scanned with OKEN Scanner

Medicația recomandată (Brisset și colab., 1974; Dormot și colab., 1978; Wirth și colab., 1977; Charles, 1979; Sabath, 1982; Philipson, 1982) comportă unele amendamente:

* *Medicația de utilizat fără restricții*: Penicilina (la nevoie în perfuzii i.v. în doze mari), Eritromicina, Carbenicilina, Cefalosporina, Colimicina.

* *Medicație cu unele restricții*: Cotrimoxazolul (risc teratogen în trimestrul I și risc de icter nuclear în trimestrul IV); Nitrofurantoinul (risc teratogen posibil în trimestrul I), Acidul nalidixic (interferează cu sinteza de ADN în trimestrul I); Gentamicina și Tobramicina (risc de ototoxicitate și nefrotoxicitate pentru făt).

* *Medicația interzisă*: Streptomicina și Kanamicina (ototoxicitatie fetală), Tetraciclina (tulburări în dezvoltarea osoasă și dentară la copiel, hepatită medicamentoasă cu insuficiență hepatică la mamă); Cloramfencolul (aplazie medulară și sindrom Gray); Sulfamidele (în perioada prnatală implică risc de icter nuclear).

Tratamentul se aplică inițial în doze de atac timp de 10—14 zile, efectuîndu-se în mod repetat controlul bacteriologic al urinei.

Deoarece majoritatea pacientelor cu pielonefrită acută au tendința la recidive sau la reinfecție, antibioticele adecvate vor fi administrate cel puțin 4—6 săptămîni, după care se vor face investigații citobacteriologice repetate (de 2 ori pe lună) în cursul sarcinii.

În caz de recidivă, tratamentul va fi reluat sau repetat, iar alteori este necesară evidențierea unui eventual obstacol în căile excretoare. În acest scop, pentru evitarea urografiei i.v., poate fi efectuată ecografia căilor urinare (Cattaneo și colab., 1982; Ronald, 1984).

În toate cazurile de pielonefrită acută gravidică, se impune postpartum efectuarea unui bilanț nefrourologic complet, pentru evidențierea unor eventuali factori favorizanți ai infecției urinare.

H. BACTERIURIA ASIMPTOMATICĂ ÎN SARCINĂ

În cursul graviditătii, s-a dovedit că există relativ frecvent o infecție a tractului urinar, tradusă prin bacteriurie semnificativă care nu este însă asociată cu manifestări clinice sugestive pentru o infecție urinară. În aceste cazuri, este vorba de o bacteriurie asimptomatică în care testul de localizare prin imunofluorescență a bacteriilor urinare arată că sediul infecției este tractul urinar inferior.

Incidența bacteriuriei asimptomatice este de 4 pînă la 7% (Lindheimer și Katz, 1981; Brumfitt, 1981; Katz și Lindheimer, 1984). Aceste valori sînt de fapt apropiate de cele constatate la femei negravide în perioada de activitate sexuală. Există însă și observații care arată o incidență mai crescută chiar peste 8% (Brumfitt, 1981), mai ales la femeile cu diabet zaharat.

Evoluția bacteriuriei asimptomatice la gravide se deosebește de cea constatată la negravide, unde este relativ benignă. La gravide, infec-

ţia asimptomatică a tractului urinar poate deveni manifestă (cistită sau pielonefrită acută) în 40% din cazuri (Brumfitt, 1975 ; Katz şi Lindheimer, 1984).

Aceasta impune investigarea tuturor femeilor gravide pentru evidenţierea bacteriuriei asimptomatice şi aplicarea tratamentului adecvat la toate gravidele cu uroculturi pozitive.

Pe de altă parte, este util şi *screening*-ul prenatal pentru evidenţierea unei infecţii urinare susceptibile de a deveni simptomatică în cursul sarcinii. De asemenea este indicată investigarea postpartum a tractului urinar prin examene de rutină şi urografie i.v. pentru evidenţierea eventualelor anomalii latente ale tractului urinar.

În legătură cu prognosticul fetal, ar exista o incidenţă mai crescută a prematurităţii (Katz şi Lindheimer, 1984).

Tratamentul bacteriuriei asimptomatice este încă controversat. S-a recomandat un tratament antibiotic continuu din momentul descoperirii bacteriuriei şi pînă la naştere. Această terapie pare justificată de recidivele relativ frecvente ale infecţiei, precum şi de faptul că, în unele cazuri, infecţia poate să afecteze parenchimul renal. O altă metodă de tratament constă în aplicarea unei singure cure pe o durată de 2 săptămîni, cu un antibiotic la care germenul izolat este sensibil, sau chiar o terapie cu doză unică (Ronald, 1984).

La gravidele cu bacteriurie asimptomatică s-a constatat o incidenţă crescută a anomaliilor tractului urinar (deficit al probei de concentraţie sau chiar al filtraţiei glomerulare).

Bibliografie

ABER G. M., *The kidney in pregnancy*, în : *Recent Advances in Renal Medicine*, vol. 2 (Jones N. F., Peters D. K. eds.), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982, p. 177.

ANNAT G., RAUDRANT D., CHAPPE J., VINCENT M., THOULON J., DUMONT M., SASSARD J., *Maternal and fetal plasma renin and dopamine beta-hydroxylase activities in toxemic pregnancy*, Obstet. Gynecol., 1978, *52*, 219.

ASTEDT B., *Significance of placenta in depression of fibrinolytic activity during pregnancy*, J. Obst. Gynaec. Brit. Commw., 1972, *79*, 205.

AUSIELIO D. A., KREISBERG S. I., ROY C., KARNOUSKI M. J., *Contraction of cultured rat glomerular cells of apparent mesangial origin after stimulation with Angiotensin II and Arginine-vasopressin*, J. Clin. Invest., 1980, *65*, 754.

BEAR R. A., *Pregnancy in patients with renal disease*, Obstet. Gynecol., 1976, *48*, 13.

BLETRY O., ROCHE-SICOT J., RUEFF B., DEGOTT C., *Stéatose hépatique aigue gravidique*, Nouv. Presse Méd., 1979, *8*, 1835.

BONNAR J., McNICHOL J. P., DOUGLAS A. S., *Coagulation and fibrinolytic mechanisms during and after normal child birth*, Brit. Med. J., 1970, *2*, 200.

BONNAR J., REDMAN C. W. G., DENSON K.W., *The role of coagulation and fibrinolysis in preeclampsia*, în : *Hypertension in pregnancy* (Lindheimer M. D., Katz A. I., Zuspan F. P., eds.), John Wiley and Sons, New York, 1976, p. 85.

BRISSET J. M. et al., *Infection urinaire de l'adulte*, Rev. Prat., 1974, *24*, 1789.

BRUMFITT W., *The effect of bacteriuria in pregnancy on maternal and fetal health*, Kidney Int. 1975, *8*, (suppl.), 1135.

BRUMFITT W., *The significance of symptomatic and asymptomatic bacteriuria in pregnancy*, în : *Kidney and Pregnancy* (Eisenbach G. M., Brod J., eds.), vol. 25, Karger, Basel, 1981, p. 23.

BURDEN R. P., BOYS W. N., ABER G. M., *Structural and functional changes in the renal circulation after complicated pregnancies*, Nephron, 1979, *24*, 183.
CARDI S., ROUCHY R., *Traitement de l'éclampsie*, Sem. Hôp., Paris., 1976, *52*, 2485.
CATTANEO A. A., BELGHITI G. H., MILLIEZ J., PLOUIN P. F., SOBEL A. T., *Rein, hypertension et grossesse*, Nouv. Presse Med., 1982, *11*, 1791.
CHARLES D., *Placental transmission of antibiotics*, Obstet. Gynecol. Ann., 1979, *8*, 19.
CHESLEY L., *Disorders of the kidney fluids and electrolytes*, in: *Pathophysiology of Gestational Disorders* (Assali N. S., ed.), vol. 1, Academic Press, New York, 1972, p. 355.
CHESLEY L. C., *Plasma and red cells volume during pregnancy*, Amer. J. Obstet. Gynecol., 1972, *112*, 440.
CHESLEY L. C., *Hypertensive disorders of pregnancy*, Appleton-Century-Crofts, 1978.
CHESLEY L. C., *Hypertension in pregnancy: definitions, familial factors, and remote prognosis*, Kidney, Int., 1980, *18*, 234.
CHUGH K. S., SINGHAL P. C., SHARMA B. K., MATHEW M. T., DHALL K., FDATTAB. N., *Acute renai failure of obstetric origin*, Obstet. Gynecol., 1976, *48*, 642.
CLARK A. D., SEVIT L. H., HAWKINS D. F., *Use of furosemid in severe toxemia of pregnancy*, Lancet, 1972, *1*, 35.
CUNNINGHAM F. G., MORRIS D. B., MICKAL A., *Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review*, Obstet. Gynecol., 1973, *42*, 112.
CUNNINGHAM F. G., PRITCHARD J. A., *How should hypertension during pregnancy be managed? Experience at Parkland Memorial Hospital*, Med. Clin. North Amer., 1984, *68*, 505.
De ALVAREZ R. R., *Proteinuria relationships*, in: *Blood Pressure, Edema and Proteinuria* (Friedman E. A., ed.), Liss A. R. Inc., New York, 1976, p. 169 (a).
De ALVAREZ R. R., *Hypertensive disorders in pregnancy: toxemias of pregnancy, preeclampsia, eclampsia*, in: *The Kidney in Pregnancy* (Alvarez R. R., ed.), John Wiley and Sons, New York, 1976, p. 113 (b).
De ALVAREZ R.R., CROCKER D. W., CONGER K. B., *Renal disease and pregnancy*, in: *The Kidney in Pregnancy* (Alvarez R. R, ed.), John Wiley & Sons, New York, 1976, p. 133.
DORMOT J., DELFRAISSY J. F., PAPIERNIK-BERKHANEVER F., *Rein et grossesse*, Conc. med., 1978, *22*, 3647.
DOWNING I., SHEPHARD G. L., LEWIS P. J., *Reduced prostacyclin production in preeclampsia*, Lancet, 1980, *2*, 1374.
Editorial: *Hochdruck in der Schwangerschaft*, Münch. Med. Wschr., 1984, *126*, 48, 24.
DELIAHOU H. F., IAINA A., SOLOMON S., GAVENDO S., *Alleviation of anoxic experimental acute renal failure in rats by beta-adrenergic blokade*, Nephron 1977, *19*, 158.
FAIRLEY K. F. WITHWORTH G. A., KINCAID-SMITH P., *Glomerulonephritis and pregnancy*, in: *Glomerulonephritis* (Kincaid-Smith P., Mathew C. H., Becker F. L. eds.), John Wiley and Sons, New York, 1973, p. 997.
FERRIS T. F., *Renal disease*, in: *Medical Complications during Pregnancy* (Burrows G. H., Ferris T. F., eds.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1975, p. 15.
FERRIS T. F., *Toxemia of pregnancy: a model of human hypertension*, Cardiovasc. Med., 1977, *2*, 877.
FERRIS T. F., *How should hypertension during pregnancy be managed? An internist's approach*, Med. Clin. North Amer., 1984, *68*, 491.
FRIEDBERG V., PETRI E., *Therapy of toxemia of pregnancy*, in: *Kidney in Pregnancy* (Eisenbach G. N., Brod J., eds.), vol. 25, Karger, Basel, 1981, p. 145.
FRIEDMANN A. E., *Hypertensive disease in pregnancy: blood pressure and edema*, in: *The Kidney in Pregnancy* (De Alvarez R. R., ed)., John Wiley and Sons, New York, 1976, p. 97.
FRIEDMANN A. E., NEFF K. R., *Pregnancy outcome as related to hypertension, edema and proteinuria*, in: *Hypertenson, Edema and Proteinuria* (Lindheimer M. D., Katz. A. I., Zuspan F. P., eds.), John Wiley and Sons, New York, 1975, p. 13.
FRIEDMANN A. E., NEFF K. R., *Pregnancy hypertension. A systematic evaluation of clinical diagnostic criteria*, PSG Publishing Co. Inc., Littletown, 1977.
GANT NF., CHAND S., WORLEY R. J., WHALBY P. J., CROSEY V. P., MACDONALD P. C., *A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy*, Amer. J. Obstet. Gynecol., 1974, *120*, 1.

MĂNESCU N., DRĂGAN I., GLUHOVSCHI G., CSAKI N., TRANDAFIRESCU V., LIHEZAN I. TOPCIU V., ZOSIN C., *Imunofluorescența bacteriilor urinare in diagnosticul infecției urinare*, Viața Med., 1981, *28*, 551.

MĂNESCU N., ROMOȘAN I., NICOLICIOIU M., GOLEA O., GEORGESCU L., ZOSIN C., *Recuperarea funcțională renală după insuficiența renală acută post-avort septic*, Med. Int., 1982, *24*, 553.

McEWAN H. P., *Proteinuria in pregnancy*, în : *EPH-gestosis* (Rippman E. T., Rippert C., eds.), A. J. Hommel, Zürich, 1972.

McGEOWN M. G., *Treatment of urinary tract infection during pregnancy*, în : *Kidney and Pregnancy* (Eisenbach G. M., Brod I., (eds.), vol. 25, Karger, Basel, 198,) 30.

MORRISON D. C., ULEVITCH R. G., *The effect of bacterial endotoxin on host mediation systems*. Amer. J. Patch , 1978, *93*. 527.

MORRIS J. A., O'GRADY J. P., *Volume expansion in severe oedema-proteinuria-hypertension gestosis*, Amer. J. Obstet. Gynaec., 1979, *135*, 276.

NICOLICIOIU M., ROMOȘAN I., MĂNESCU N., *Sindromul de coagulare intravasculară diseminată în insuficiența renală acută*, Viața Med., 1984, *31*, 255.

PETRUCCO O. M., THOMSON N. M., LAWRENCE J. R., WELSON M. W., *Immunofluorescent studies in renal biopsies in preeclampsia*, Brit. Med., J., 1974, *1*, 473.

PHILIPSON A., *Effects of antibiotics in patients* (Sabath L. D., ed.), Hans Huber Publ., Berna, 1982, p. 199.

PIRANI B. B. K., CAMPBELL D. M., MACGILLIURAY I., *Plasma volume in normal first pregnancy*, J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm., 1973, *80*, 884.

PLOUIN P. F, MILLIEZ J., BREART G, BELGHITI D. CATTANEO A. A., SOBEL A. T., *Rein, hypertension et grossesse. II*, Nouv. Presse Méd., 1982, *11*, 1626.

POLLACK V. E., *Preeclampsia and kidney disease*, în : *Prevention of Kidney and Urinary Tract Disease* (Coggins C. H., Cummings N. B., eds.), DHEW Publ. Washington, 1978, p. 97.

POPESCU D., ZOSIN C., GEORGESCU L., MĂNESCU N., *Sindromul vasculo-renal gravidic*, Ed. Medicală, București, 1968.

PRITCHARD J. A., *Management of preeclampsia and eclampsia*, Kidney Int., 1980, *18*, 259.

PYTEL Y. U. A., ZOLOTAREV I., TSOMIK I., GRIGORYAN V. A., RÉENYIVAMOS F., BALOCH F., *A terhességi pyelonephritis patogenezise*, Urol. Nephrol Szle., 1980, *7*, 131.

RAM C. V. S., KAPLAN N. M., *Individual titration of diaxozide dosage in the treatment of severe hypertension*, Amer. J. Cardiol., 1979, *43*, 627.

REDMAN C. W. G., *The use of antihypertensive drugs in hypertension in pregnancy*, Clin. Obstet. Gynecol., 1977, *4*, 685.

REDMAN C. W. G., *Treatment of hypertension in pregnancy*, Kidney Int., 1980, *18*, 267.

REDMAN C. W. G., BEILEN L. J., BONNAR J., *Variability of blood pressure in normal and abnormal pregnancy*, în : *Hypertension in Pregnancy* (Lindheimer M. D., Katz A. I., Zuspan F. P., eds.), John Wiley & Sons, New York, 1976, 53 (a).

REDMAN C. W. B., BEILIN L. J., BONNAR J., *Renal function in preeclampsia*, J. Clin. Pathol., 1976, *29*, (suppl), 91 (b).

REDMAN C. W. G., BEILIN L. J., BONNAR J., WILKINSON R. H., *Plasma urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy*, Lancet, 1976, *1*, 1370 (c).

ROBERTSON E. G., *Water metabolism*, Clin. Obstet. Gynaecol., 1975, *2*, 431.

RONALD R. W., *Antimicrobial therapy in urinary tract infections*, Med. Clin. North Amer., 1984, *68*, 379.

SAAL S. D., *Glomerulonephropaties*, în : *Manual of Clinical Nephrology* (Cheigh J. S., Stenzel K. H., Rubin A. L., eds.), Martinus Nijhoff Publ., The Hague, 1981, p. 90 (a).

SAAL S. D., *Glomerulonephritis in pregnancy*, în : *Manual of Clinical Nephropathy* (Cheigh J. S., Stenzel K. H., Rubin A. L., eds.), Martinus Nijhoff Publ., The Hague, 1981. p. 135 (b).

SABATH L. D., *Action of antibiotics in patients*, Hans Huber Publ., Berna, 1982.

SCHWARZKOPF A., *Sindromul vasculo-renal gravidic*, în : *Nefrologie clinică* (sub red. Zosin C. și colab.), Ed. Medicală, București, 1979, p. 280.

SCOTT J. S., JENKINS D. M., NEED J. A., *Immunology of preeclampsia*, Lancet, 1978, *1*, 704.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 13

RINICHIUL

în bolile cutanate

În afara manifestărilor cutanate, care pot surveni în asociere cu diverse boli renale, se cunosc anumite afecțiuni dermatologice primare în care este posibilă apariția unor semne de afectare renală. Aceste afecțiuni sînt : psoriazisul, eritemul multiform, necroliza toxică epidermică, dermatita atopică, sindromul Gardner-Diamond, dermatita herpetiformă și probabil și alte dermatoze.

A. PSORIAZISUL

Este o afecțiune cutanată cronică, de etiologie necunoscută, caracterizată printr-o creștere considerabilă a ratei metabolismului celulelor epidermice. Acest proces duce la formarea de plăci eritematoase fine, delimitate, acoperite de scuame sidefii, distribuite pe scalp, coate și genunchi, detașabile, leziunile fiind rareori generalizate. La unii bolnavi, psoriazisul poate coexista cu o formă atipică de poliartrită reumatoidă sau spondilită anchilozantă.

În cazurile severe de psoriazis, există o creștere a producției de acid uric care duce la hiperuricemie și hiperuricurie, predispunînd pacientul la gută sau nefrolitiază (Anderson și Voorhees, 1978 ; Anderson, 1982).

Afectarea renală este rareori întîlnită, dar dacă psoriazisul este asociat cu poliartrită sau spondilită severă poate surveni o amiloidoză renală. S-a observat uneori glomeruloscleroză focală și nefropatie cu IgA, fără să se poată afirma dacă este o asociere întîmplătoare sau face parte din tabloul clinic al psoriazisului (Glassock, 1984).

B. ERITEMUL MULTIFORM

Se caracterizează prin erupții circumscrise care interesează pielea (la mîini, picioare, față) și deseori mucoasele (mai ales bucală și vaginală). Boala poate apărea în legătură cu infecții bacteriene, virale, fungice sau cu protozoare. Alteori reprezintă manifestarea cutanată a unor boli maligne sau de colagen sau poate fi consecința unor reacții alergice medicamentoase. Uneori însă cauza nu este cunoscută (Colțoiu și colab., 1983 ; Glassock, 1984).

Afectarea renală survine mai ales în cazurile determinate de o infecție sau de o colagenoză. În majoritatea cazurilor, semnele renale sînt discrete și se manifestă prin hematurie macro- sau microscopică și proteinurie de

Scanned with OKEN Scanner

intensitate redusă, la 1/3 din cazuri (Huff și Weston, 1983). S-a constatat rareori o nefropatie glomerulară proliferativă (Krumlovsky și colab., 1974; Vickers și Cronlin, 1977) cu necroze ale anselor capilare glomerulare (fig. 13.1).

În cazurile grave de eritem multiform (cu sindrom Stevens-Johnson), poate surveni în 10—15% din cazuri o insuficiență renală acută prin necroză tubulară acută (Summerly și Roperman, 1964)

C. NECROLIZA EPIDERMICĂ ACUTĂ (SINDROMUL LYELL)

Este o afecțiune cutanată extrem de gravă, care survine ca o reacție de hipersensibilizare medicamentoasă, toxic-bacteriană sau neoplazică. Se caracterizează prin erupție brutală eritematobuloasă, urmată de decolări epidermice largi.

Afectarea renală survine la aproximativ 15% din cazuri (Glassock, 1984) și este de obicei ușoară manifestîndu-se prin proteinurie sau hematurie. În unele cazuri, s-a observat însă apariția sindromului nefrotic și/sau a insuficienței renale, în 17% din cazuri, iar la biopsia renală s-au descris leziuni de glomerulonefrită membranoasă sau proliferativă (Summerly și Roperman, 1964, Krumlovsky și colab., 1974).

D. DERMATITA ATOPICĂ

Reprezintă o afecțiune eczematoasă intens pruriginoasă care survine deseori la pacienți cu rinită alergică, astm bronșic, urticarie sau alte manifestări alergice în istoric. Leziunile apar în zonele de flexie ale membrelor, dar pot deveni generalizate, cu aspecte papuloase și de lichenificare.

Afectarea renală cel mai deseori observată este apariția unui sindrom nefrotic care răspunde la corticoterapie. Examenul histopatologic evidențiază leziuni glomerulare minime, iar cercetarea antigenelor de histocompatibilitate arată o incidență crescută a HLA-B_{12} (Glassock, 1984). Unele cazuri pot avea drept cauză o alergie la proteinele din lapte, atît dermatita cît și sindromul nefrotic intrînd în remisiune la administrarea unei diete lipsite de produse lactate.

E. DERMATITA HERPETIFORMĂ (BOALA DÜRING-BROCQ)

Este o dermatoză cu evoluție cronică și recidivantă care are o etiologie necunoscută și o patogeneză probabil imună (Burnie, 1980). Boala se manifestă prin placarde eritematoase pe care se dezvoltă vezicule și bule. Leziunile sînt extrem de pruriginoase. Această dermatoză se asociază

deseori cu boala celiacă și atrofia mucoasei intestinale (Brown și colab., 1971; Moorthy și colab., 1978).

În mod caracteristic, leziunilor cutanate li se asociază o eozinofilie importantă. Aceasta se regăsește la nivelul leziunilor și în lichidul conținut în bule. Imunofluorescența arată depozite de IgA și C_3 la joncțiunea dermo-epidermică și depuneri de fibrină în papile și derm (Gaboardi și colab., 1983).

Afectarea renală a fost demonstrată în mai multe cazuri, fiind descrise diverse forme anatomoclinice de nefropatie glomerulară. Din punct de vedere histologic, s-au descris leziuni mezangioproliferative, membranoase, leziuni minime și depuneri de IgA (De Coteau și colab., 1973; Moorthy și colab., 1978; Davies și Davies, 1979; Combs și Hazerligg, 1980).

Tabloul clinicobiologic se caracterizează prin proteinurie și sindrom nefrotic asociat de obicei cu hematurie microscopică (De Coteau și colab., 1973; Gaboardi și colab., 1983). Evoluția sindromului nefrotic poate fi paralelă cu apariția leziunilor cutanate care preced de regulă recăderile sindromului nefrotic. Pe de altă parte, se constată o relație între intoleranța alimentară (la gluten), erupțiile cutanate și sindromul nefrotic. Hipertensiunea arterială este rareori prezentă.

Este posibil să intervină în afectarea renală o predispoziție individuală de natură imunologică, legată de tipul de histocompatibilitate HLA-DW_3 și HLA-B_8 (Davies și Davies, 1979; Lawely și colab., 1982). Aceasta ar putea reprezenta baza imună a asocierii dermatozei cu enteropatia și nefropatia.

Sindromul nefrotic poate prezenta remisiune completă sub tratament cu corticosteroizi și după aplicarea unui regim dietetic lipsit de gluten (Gaboardi și colab., 1983).

Bibliografie

ANDERSON T. F., *Psoriasis*, Med. Clin. N. Amer., 1982, *66*, 769.

ANDERSON T. F., VOORHEES J. J., *Psoriasis and arthritis*, Cutis, 1978, *21*, 790.

BROWN J. R. și colab., *The small intestinal mucosa in dermatits herpetiformis*, Gastroenterology, 1971, *60*, 355, 362.

BURNIE J., *A possible immunological mechanism for the pathogenesis of dermatitis herpetiformis with reference to coeliac disease*, Clin. Exp. Dermat., 1980, *5*, 451.

COLȚOIU A., MATEESCU D., POPESCU S., *Dermatovenerologie*, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1983, pp. 326, 459.

COMBS R. C.,HAZERLIGG D. E., *Dermatitis herpetiformis and membranous glomerulonephritis*, Cutis, 1980, *25*, 660.

DAVIES M. G., DAVIES P. G., *Dermatitis herpetiformis, glomerulonephritis and HLA-DW_3*. Lancet, 1979, *2*, 911.

DE COTEAU W. E., GERRARD J. W., CUNNINGHAM T. A., *Glomerulitis in dermatitis herpetiformis*, Lancet, 1973, *2*, 679.

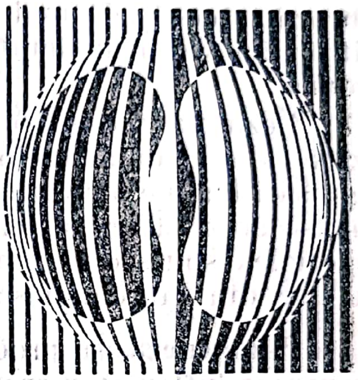
GABOARDI F., PERLETTI L., CAMBIE M., MIHATSCH M. J., *Dermatitis herpetiformis and nephrotic syndrome*, Clin. Nephrol., 1983, *20*, 49.

GLASSOCK R. J., *Renal involvement in cutaneous diseases*, în: *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. 1, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 6174.

GLASSOCK R. J., COHEN A. H., *Secondary glomerular diseases*, în: *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C. eds.), vol. 2, 2nd ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1981, p. 1493.
HUFF J. C., WESTON W. L., *Erythema multiforma*, în: *Current Therapy in Allergy and Immunology* (Lichtenstein-Fauci, eds.), Mosby, New York., 1983. v. 150.
KRUMLOVSKY F. A., DEL GRECO F., HERDSON P. B., LAZAR P., *Renal disease associated with toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease).*, Amer. J. Med., 1974, *57*, 817.
LAWELY T. J. şi colab., *Defective F_c-receptor function associated with $HLA-B_8/HLA-DW_3$ haplotype*, New Engl. J. Med., 1982, *304*, 185.
MOORTHY A. V., şi colab., *Dermatitis herpetiformis and coetiac disease*, J. Amer. Med. Ass., 1978, *239*, 19.
SUMMERLY R., ROPERMAN T. W. M., *Nephritis and common skin diseases*, Brit. Med. J., 1964, *2*, 1369.
VICKERS R. A., CRONLIN R. J., *Erythema multiformis*, în: *Pathology* (Anderson, W. A. D., ed., Mosby Co., New York., 1977, p. 518.

Capitolul 14

RINICHIUL



în boala de iradiere

În general, leziunile celulare produse de o iradiere cu raze X sau cu izotopi radioactivi sînt în funcție de doza administrată, de sensibilitatea celulelor iradiate și de ciclul de reînnoire a țesuturilor. În cazul rinichilor, pentru a se dezvolta o nefropatie de iradiere acută, doza de iradiere trebuie să fie de 2 000—2 300 rad și să fie aplicată pe cei doi rinichi în mai puțin de 5 săptămîni. Leziunile histologice pot apărea însă și după doze mai mici, iar dacă iradierea este focalizată pe rinichi pot fi suficienți 600 rad. Semnele de afectare renală nu apar însă imediat după iradiere, ci după un interval de latență care poate fi de cîteva săptămîni, dar mai deseori între 6 și 12 luni sau chiar de cîțiva ani. În practică, nefropatia de iradiere se întîlnește însă rareori, de obicei drept rezultat al terapiei prin iradiere a tumorilor abdominale sau retroperitoneale (Madrazo și colab., 1978).

Morfopatologie. Iradierea terapeutică induce o largă varietate de leziuni renale care se dezvoltă progresiv, fiind afectate toate structurile, însă în grade variate.

În stadiile de început, în microscopia optică leziunile renale cele mai evidente apar la nivelul glomerulilor și vaselor intrarenale.

Glomerulii sînt sediul unor focare de necroză fibrinoidă ale capilarelor, prin extinderea leziunilor de la nivelul arteriolei aferente a hilului glomerular (fig. 14.1). Celulele endoteliale sînt tumefiate, cu o reducere progresivă a matricei mezangiale. Unele anse capilare glomerulare periferice sînt ectaziate pseudoanevrismal, cu microtrombi hialini intracapilari (fig. 14.2). Arteriolele intrarenale prezintă edem al intimei cu insudație de material fibrinoid și reacții inflamatorii cu tendința la scleroză (fig. 14.3). (Heptinstall, 1974).

La microscopul electronic, modificările cele mai precoce constau în alterarea membranelor endoteliale, cu transformarea cistoidă a unor organite și tumefierea mitocondriilor și a reticulului endoplasmic din celulele podocitare. Se mai remarcă îngroșarea laminei *rara interna*, hipertrofia celulelor mezangiale, aspecte de dedublare ale membranei bazale capilare și depozite subendoteliale. Celulele mezangiale prezintă corpi denși reziduali, figuri mielinice și alte semne de degenerare și atrofie progresivă.

Imunofluorescența nu relevă depozite de imunoglobuline.

În stadiile mai avansate rinichii sînt mici și cicatriciali, iar glomerulii prezintă un polimorfism lezional cu hialinizări globale sau segmentare, sugerînd aspectul unei glomerulonefrite cronice. Unii glomeruli prezintă modificări de hipo- sau hipercelularitate endo- și extracapilară, cu semilune epiteliale și depozite de material hialin în poziție subendotelială. Depozitele hialine cresc ca volum în spațiul extracapilar, antrenînd compresiuni asupra ghemului capilar glomerular. Cu timpul, membrana bazală capilară devine crenelată și îngroșată, fiind înglobată într-o masă de sub-

Scanned with OKEN Scanner

stanță hialină acelulară, care se colorează PAS-pozitiv. În zonele de intensă iradiere, toți glomerulii sînt practic sclerozați.

Tubii sînt sediul unor modificări degenerative cu diferite grade de atrofie, în raport și cu intensitatea sclerozei glomerulare. În unii tubi restanți, apar picături hialine în epitelii și cilindri hialini în lumen.

Leziunile interstițiale variază ca intensitate și se caracterizează prin fibroză interstițială mai accentuată în zona subcapsulară și printr-un infiltrat limfocitar moderat care nu atinge intensitatea celui din pielonefrita cronică.

Leziunile vasculare sînt constant întîlnite și sînt predominant localizate la nivelul arterelor interlobulare și arteriolelor. Arterele prezintă îngroșări hialine ale intimei, care nu au însă severitatea celor din nefroangioscleroză. În grosimea intimei, se pot întîlni ocazional celule spumoase. Arteriolele sînt sediul unor leziuni de distrofie hialină și fibrinoidă, similare cu cele din nefroangioscleroza malignă.

Patogeneză. În producerea nefropatiei de iradiere, intervine probabil un proces inflamator cronic, care duce la degenerescența tuturor structurilor renale și la involuția lor fibroasă. Alterarea vasculară poate să fie procesul dominant, ducînd la o nefropatie ischemică. Ar putea interveni de asemenea și un proces de coagulare intravasculară localizată la nivelul rinichiului (Cogan și Arrief, 1978).

Tabloul clinic cuprinde manifestări variate care se instalează de obicei la 6—12 luni de la tratamentul prin iradiere sau chiar la un interval mai lung, de cîțiva ani (Keane și colab., 1976).

Tabloul de *nefropatie radică acută* se asociază cu edeme, care pot fi importante, mergînd chiar pînă la anasarcă, hipertensiune arterială, de obicei severă sau malignă, proteinurie de grad variabil, deseori sub 2 g/24 de ore, rar însoțită de sindrom nefrotic, anemie normocitară, normocromă și insuficiență renală. Hipertensiunea arterială severă duce la afectare glomerulară cu necroză fibrinoidă a ghemului capilar și deteriorarea rapidă a funcției renale. În plus, se pare că iradierea însăși afectează direct celulele endoteliale, ducînd la îngroșarea membranei bazale glomerulare (Arruda, 1983). În sedimentul urinar apar hematii și cilindri epiteliali și granulari (Churchill și colab., 1978; Steele și Lirenman, 1979).

Evoluția acestei forme este gravă, fiind dominată de hipertensiunea arterială și de insuficiența renală și poate duce la moarte în cîteva luni, într-un procent important (8% în primele 12 luni, Arruda, 1983), iar alteori (peste 50% din cazuri) evoluția este cronică spre insuficientă renală cronică, asociată cu proteinurie și hipertensiune arterială (Luxton, 1971).

Nefropatia radică cronică poate fi consecința unei forme acute sau se instalează insidios, după o fază prelungită de latență, chiar de cîțiva ani.

Tabloul clinic este nespecific, fiind identic cu acela constatat în alte nefrite interstițiale cronice. Proteinuria este frecventă, de obicei de mică intensitate, sub 2 g/24 de ore. Sedimentul urinar este necaracteristic, prezentînd în număr redus hematii, leucocite și cilindri granulari. Bolnavii prezintă un deficit marcat de concentrare a urinii, asociat cu poliurie, iar unii chiar o pierdere de volum cu hipovolemie consecutivă. Există și ten-

dința spre hiperaldosteronism hiporeninemic care duce la hiperkaliemie și acidoză metabolică hipercloremică. De obicei, se asociază hipertensiunea arterială care poate fi mai severă decît în alte nefrite interstițiale cronice, din cauza leziunilor vasculare extensive produse de iradiere. Uneori se poate dezvolta hipertensiune arterială malignă (Havers și colab., 1980; Osters și colab., 1981; Maher, 1984).

Evoluția este variabilă, bolnavii putînd supraviețui și peste 10 ani. Prognosticul este de obicei legat de gravitatea hipertensiunii arteriale.

Proteinuria izolată poate fi în unele cazuri singura manifestare a nefropatiei de iradiere. Alteori apare doar o hipertensiune arterială izolată, survenind la 2—10 ani după iradiere, independent de insuficiența renală. Această hipertensiune arterială poate lua relativ frecvent o formă malignă (9—28% din cazuri, Madrazo și colab., 1978; Maher, 1984), care poate constitui prima manifestare a nefropatiei ce poate surveni în mod secundar în cursul evoluției. Hipertensiunea arterială poate apărea uneori și după iradierea unui singur rinichi, în acest caz putînd fi indicată nefrectomia pentru înlăturarea hipertensiunii.

Tratamentul nefritei acute de iradiere are drept obiectiv controlul hipertensiunii arteriale și al uremiei. Este necesar un tratament antihipertensiv intens bazat pe o medicație modernă (Minoxidil) și pe diuretice de ansă. Aplicarea hemodializei este de obicei indicată pentru controlul uremiei, hipervolemiei și complicațiilor electrolitice. În cazurile asociate cu semne de coagulare intravasculară, se recomandă heparina și agenții antiagreganți plachetari (Cogan și Arieff, 1978). Administrarea de corticosteroizi nu este recomandabilă, pentru că ar putea agrava evoluția clinică.

În nefrita cronică de iradiere, este esențială, ca și în forma acută, combaterea susținută a hipertensiunii arteriale care determină alterări vasculare suplimentare și leziuni ischemice și accelerează progresiunea spre insuficiență renală cronică. În unele cazuri, se poate constata o inegalitate de mărime a rinichilor, asociată cu creșterea concentrației reninei în vena renală de partea afectată, ceea ce justifică nefrectomia în scopul vindecării hipertensiunii arteriale (Shapiro și colab., 1977), cu condiția ca rinichiul contralateral să nu fie lezat (Maher, 1984).

Bibliografie

ARRUDA J. A. L., *Radiation nephritis*, în: *Tubulo-interstitial Nephropathies* (Cotran R. S. ed.), Churchill-Livingstone, New York, 1983, p. 275.

BRUN C., OLSEN S., *Atlas of Renal Biopsy*, Munksgaard — W. B. Saunders, Copenhagen-Philadelphia, 1981, p. 182.

CHURCHILL D. N., HONG K., GAULT M. H., *Radiation nephritis following combined abdominal radiation and chemotherapy (bleomycine, vynblastine)*, Cancer, 1978, *41*, 2162.

COGAN M. G., ARIEFF A. I., *Radiation nephritis and intravascular coagulation*, Clin. Nephrol., 1978, *10*, 74.

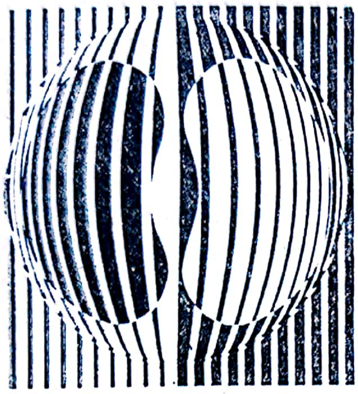
HAVERS W., STOLLMAN B., BACKMANN H. J., BAMBER G. M., STANBOLIS C., *Radiation-induced kidney diseases after treatment of juvenile neoplasma*, Onkologie, 1980, *3*, 58.

HEPTINSTALL R. H., *Pathology of the kidney*, Little Brown and Co., Boston, 1974.

KEANE W. F., CROSON J. T., STALEY N. A., ANDERSON W. R., SHAPIRO F. L., *Radiation-induced renal disease. A clinico-pathologic study*, Amer. J. Med., 1976, *60*, 127.

Capitolul 15

RINICHIUL



în obstrucțiile urinare (nefropatia obstructivă)

În cazul unor obstrucții ale tractului urinar se produc tulburări morfofuncționale importante la nivelul rinichiului, cauzate în primul rînd de creșterea retrogradă a presiunii în căile urinare. Aceste tulburări structurale și funcționale sînt încadrate sub termenul de „nefropatie sau uropatie obstructivă".

Afecțiunea se întîlnește în mod frecvent în practică și are o importanță deosebită, deoarece reprezintă una din cauzele frecvente de insuficiență renală. La bolnavii decedați prin uremie, obstrucția tractului urinar a fost constatată la autopsie în 25% din cazuri, fie drept cauză principală a uremiei, fie drept factor contributiv semnificativ (Muldowney, 1979).

Diagnosticul corect și tratamentul adecvat al nefropatiei obstructive au o importanță considerabilă pentru prevenirea insuficienței renale, menținerea și restabilirea funcției renale. Leziunile obstructive reprezintă una dintre condițiile mai rare în care afecțiunea renală poate beneficia de un tratament etiologic, iar insuficiența renală este reversibilă dacă leziunea este recunoscută precoce și tratată corespunzător.

Etiologie. Nefropatia obstructivă are o etiologie multiplă, cauzele obstrucției putînd fi intrinseci și extrinseci. Obstrucția poate fi : uni- sau bilaterală ; completă sau incompletă ; acută, subacută sau cronică. Numeroasele cauze ale obstrucției tractului urinar pot fi mai bine clasificate în raport cu sediul obstrucției (tabelul 15.1).

Incidență. Leziunile obstructive ale tractului urinar au fost constatate în aproximativ 4% din autopsiile de rutină (Hinman și Hinman, 1971 ; Bell, 1946, citat de Muldowney, 1979 ; Arruda, 1983).

Frecvența obstrucției tractului urinar este aproximativ egală la femei și bărbați, dar variază în raport cu vîrsta. Astfel, la copiii de ambele sexe, incidența obstrucției drept cauză de nefropatie este relativ mare, datorită frecvenței crescute a malformațiilor congenitale, disfuncției ureteropelvice și refluxului vezicoureteral. Între 20 și 60 de ani, afecțiunea este semnificativ mai frecventă la sexul feminin. După 60 de ani, incidența cea mai mare se întîlnește la bărbați și este provocată de hipertrofia prostatică (Wilson, 1982).

Morfopatologie. Efectele obstrucției se traduc, la nivelul vezicii urinare, prin hipertrofia și dilatarea acesteia, ocazional prin formarea de diverticuli datorită unor infecții supraadăugate. Modificările se extind și asupra ureterului, bazinetului și rinichiului, ducînd la dilatarea considerabilă a primelor două. Dilatarea bazinetului și acumularea urinii aseptice duc la instalarea hidronefrozei, care poate fi uni- sau bilaterală, fiind asociată uneori și cu dilatarea ureterelor (ureterohidronefroză). În cazul cînd obstrucția este gradată, intermitentă sau incompletă, hidronefroza se

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 15.1

Cauzele nefropatiei obstructive

(Muldowney, 1979; Klahr şi colab., 1980; Arruda, 1983; Buerkert şi Klahr, 1984)

1. *Cauze de obstrucţie renală*

EXTRINSECI	INTRINSECI
— Tumori sau inflamaţii de vecinătate	— Calculi caliceali
	— Tumori renale
	— Chisturi (inclusiv polichistoza renală)
	— Tuberculoza
	— Nefropatia toxică
	— Nefropatia uratică acută
	— Proteinuria Bence-Jones
	— Hidronefroza congenitală (diskinezia pieloureterală)

2. *Cauze de obstrucţie bazinetală şi ureterală*

EXTRINSECI	INTRINSECI
— Stricturi congenitale sau cîştigate	— Calculi
— Fibroza retroperitoneală idiopatică sau toxică (Metisergid)	— Tumori
— Compresiuni retroperitoneale (tumori, inflamaţii)	— Cheaguri sanguine
— Tuberculoză	— Sfacele papilare
— Iradiere	— Tuberculoza
— Ligatura chirurgicală	— Ureterocelul
— Ureter retrocav	— Refluxul vezicoureteral
— Adenopatii retroperitoneale	— Megaureterul
— Anevrismul aortic cu fibroză perianevrismală	
— Traumatisme	
— Prolaps uterin	
— Vase aberante	
— Bride fibroase	

3. *Cauze de obstrucţie vezicală*

EXTRINSECI	INTRINSECI
— Anomalii congenitale	— Tumori
— Compresiuni (tumori, inflamaţii)	— Calculi
— Vezica neurogenă	— Cheaguri
— Paraplegie traumatică (leziuni medulare, diabet, *spina bifida*, tabes)	— Diverticuli
— Retracţia vezicală după iradiere	— Scleroza de sfincter
	— Disectazia colului
	— Cistita interstiţială

4. *Cauze de obstrucţie uretrală*

EXTRINSECI	INTRINSECI
— Adenomul periuretral (hipertrofia benignă prostatică)	— Valvule uretrale
— Carcinomul prostatic	— Tuberculoză
— Stricturi congenitale sau cîştigate	— Cancer
— Stenoza meatului	— Uretrită
— Corpi străini	— Hipertrofia de *verum montanum*
— Traumatisme şi rupturi	

Scanned with OKEN Scanner

asociază cu pierderea treptată a funcțiilor nefronilor și atrofia parenchimului renal.

Consecințele acestor modificări morfopatologice asupra parenchimului renal variază considerabil de la caz la caz, în raport cu modul de instalare, extensiunea și rata de progresiune a alterărilor histologice. Cu cît gradul obstrucției este mai mare, rezistența la scurgerea fluxului urinar crește și efectele distructive asupra parenchimului renal sînt mai marcate. De asemenea, cu cît obstrucția este mai prelungită, cu atît leziunile sînt mai severe. La același grad și durată de obstrucție, evoluția morfopatologică a nefropatiei obstructive este determinată de doi factori principali : gravitatea pielonefritei asociate și nivelul leziunii obstructive. Cînd leziunea este situată la joncțiunea ureteropelvică, gradul dilatării bazinetale care ar putea diminua efectele asupra papilelor renale este limitat. Cînd leziunea este la nivelul colului vezical, vezica, ureterele și bazinetul pot diminua într-o mare măsură efectele defavorabile ale creșterii presiunii hidrostatice asupra rinichiului.

Cu toată variabilitatea evoluției modificărilor histologice renale, acestea se succed în general într-un mod asemănător. În fazele precoce, rinichiul apare edematos și hemoragic, iar papilele renale sînt moi și friabile. Dacă obstrucția este marcată și prelungită, rinichiul își poate mări treptat volumul din cauza dilatării progresive a bazinetului renal. Această creștere de volum se însoțește însă de subțierea parenchimului renal. Turtirea papilelor și ingustarea medularei pot fi deosebit de evidente, dar și cortexul renal este afectat. În stadiile tardive ale nefropatiei obstructive, se constată un bazinet puternic dilatat, înconjurat doar de un strat subțire de parenchim renal.

Tabloul histologic este dominat în mod precoce de o dilatație tubulară marcată. Inițial, aceasta poate fi limitată la canalele colectoare, dar ulterior apare și dilatarea tubilor contorți distali și proximali. Celulele epiteliale ale tubilor dilatați devin turtite și apoi atrofice.

Se mai constată și alterări marcate ale arteriolelor renale, numărul arteriolelor vizibile diminuează progresiv, iar cele restante sînt mult distorsionate. Arteriolele interlobare și vasele arcuate sînt strîmtate și alungite, iar arterele interlobulare extrem de sinuoase. Limitanta elastică internă este ruptă.

În nefropatia obstructivă avansată, rinichiul este practic distrus. Tubii dilatați sînt colabați și înlocuiți prin țesut fibros. Glomerulii pot prezenta o hialinizare progresivă. Leziunile fibroase apar în focare mult extinse.

Deseori, modificările morfopatologice ale pielonefritei cronice asociate contribuie în mod hotărîtor la tabloul histologic. Pielonefrita este de zece ori mai frecvent constatată la autopsiile bolnavilor cu nefropatie obstructivă (Bell, cit. de Bricker și Klahr, 1971). Uneori se suprapun leziuni de necroză papilară renală.

Patogeneză și fiziopatologie. Mecanismele patogenetice și modificările fiziopatologice renale din nefropatia obstructivă sînt foarte variate în raport cu gradul obstrucției (parțială sau completă), cu rapiditatea instalării și durata obstrucției (acută sau cronică), cu uni- sau bilateralitatea

factorului obstructiv precum şi cu sediul obstrucţiei (inferioară sau superioară).

În cazul obstrucţiei urinare parţiale care se dezvoltă de obicei în mod lent, se poate produce o dilataţie importantă a bazinetului şi calicelor, deosebit de marcată dacă obstacolul este situat foarte sus, la joncţiunea pieloureterală; în această situaţie, se poate forma o dilataţie sacciformă care poate conţine 2—3 l lichid, antrenînd consecinţe importante asupra parenchimului renal, cu subţierea marcată a corticalei renale. Alterările descrise se pot însoţi de manifestări clinice foarte reduse. Dacă însă, în aceste condiţii, se supraadaugă infecţia urinară, se produce pionefroza cu distrucţia totală a parenchimului renal care pe plan clinic, se traduce prin manifestări deosebit de severe (Wilson, 1982).

Modificările pot fi mai reduse în cazul cînd obstrucţia urinară este *completă* sau se instalează rapid. La aceşti bolnavi, distensia bazinetului renal şi a calicelor pot fi mai puţin importante, dar presiunea intraluminală de deasupra obstacolului poate fi mult crescută, ducînd la distensia capsulei renale; în această situaţie, pot apărea lombalgii severe sau dureri colicative, cauzate de repetarea undelor peristaltice ureterale.

În unele cazuri se poate însă produce distrucţia completă a unui ureter, însoţită de semne foarte reduse de dilataţie sau creştere retrogradă a presiunii. Astfel de cazuri duc totuşi în mod treptat la o pierdere a funcţiei renale de partea respectivă, dacă obstacolul persistă o perioadă mai îndelungată de 4—6 luni.

Indiferent de tipul şi de gradul obstrucţiei, *infecţia* este un factor determinant important al modificărilor morfopatologice şi funcţionale precum şi al prognosticului nefropatiei obstructive. Apariţia infecţiei modifică tabloul clinic care va fi dominat de apariţia febrei, asociate cu manifestările determinate de distrucţia ţesutului renal.

Există o relaţie directă între sediul leziunii obstructive în raport cu rinichiul şi progresiunea distrucţiei nefronice asociate cu deficitul funcţiei renale.

Trebuie menţionat că infecţia urinară, în cazul leziunilor obstructive, se poate produce şi pe cale hematogenă, dar un factor predispozant deosebit de important este reprezentat de diverse manevre instrumentale, efectuate în scop diagnostic (cateterismul vezical sau ureteral şi cistoscopia).

Cunoaşterea tulburărilor fiziopatologice din nefropatia obstructivă a beneficiat de progrese importante în ultimii ani, datorită studiului unor modele experimentale (Wilson, 1980).

• **Modificările presiunii hidrostatice** în bazinetul renal şi la nivelul nefronilor reprezintă factorul determinant al efectelor obstrucţiei asupra filtraţiei glomerulare (FG), fluxului plasmatic renal (FPR) şi funcţiei tubulare.

În mod normal, la om, presiunea bazinetală hidrostatică determinată prin puncţii percutane, în condiţii de oligurie, este de 6,5 $\pm$ 2,1 mm Hg.

La bolnavii cu *obstrucţie acută* produsă de trecerea unui calcul ureteral, presiunea creşte la 20—25 mmHg şi ajunge pînă la 50—70 mmHg în cursul contracţiei bazinetului, fiind asociată cu dureri colicative intense. La pacienţii cu obstrucţie cronică unilaterală, parţială sau completă, presiunea în bazinetul dilatat este de 20—25 mmHg, avînd tendinţa să

diminueze pe măsură ce durata obstrucției se prelungește și ajungînd deseori la valori normale (Michaelson, 1974). Astfel, dacă obstrucția persistă, presiunea bazinetală diminuează în mod treptat pînă la jumătate în 24 ore, ajungînd la normal în 6–8 săptămîni (Vaughan și colab., 1970). În caz de obstrucție *parțială*, presiunea intrabazinetală este mult mai crescută în cursul diurezei.

La nivelul tubilor renali și în capilarele peritubulare, presiunea normală de 12 mmHg nu crește după o obstrucție completă de 10 minute în condiții de oligurie, dar se mărește în corelație directă cu presiunea intrabazinetală în condiții de diureză pînă la 40 mmHg. Dacă presiunea bazinetală este mai mare (50–70 mmHg), aceasta nu se transmite retrograd pînă la tubii proximali, probabil datorită interpoziției papilei renale (Wilson, 1975; 1982).

În caz de *obstrucție cronică parțială* uni- sau bilaterală, pe o durată de 1–3 săptămîni, presiunea intratubulară proximală este doar ușor crescută (17 mmHg) sau chiar normală, dacă obstrucția este moderată. În această situație se observă o creștere semnificativă a presiunii doar în tubul contort distal (Ichikawa și Brenner, 1979).

Dacă obstrucția ureterală este *completă* presiunea intrabazinetală crește în decurs de cîteva minute, în funcție de starea diurezei, ajungînd la valori de 50–70 mmHg după 1–3 ore (Yarger și Griffith, 1974; Solez și colab., 1976).

Și în cazul obstrucției ureterale complete presiunea tubulară proximală după 24 de ore este normală sau ușor scăzută și apar numeroși tubi colabați, sugerînd o vasoconstricție arteriolară aferentă.

În cazul obstrucției bilaterale, presiunea intratubulară crește la valori de două ori mai mari decît cele normale la 24 de ore (Safirstein și Whrigh, cit. de Wilson, 1980; 1982).

• **Modificările funcționale renale.** În nefropatia obstructivă *fluxul sanguin renal* (FSR) crește cu aproximativ 25% imediat după o obstrucție ureterală completă (uni- sau bilaterală) sau chiar parțială (Moody și colab., 1977; Klahr și colab., 1977; 1980).

Diminuarea rezistenței vasculare renale se explică probabil prin scăderea tonusului muscular intrinsec și al arteriolelor renale și posibil prin intervenția prostaglandinelor vasodilatatoare. Dacă obstrucția completă persistă, FSR începe să scadă la aproximativ 40–50% din normal la 24 ore. Apoi scade în continuare pînă la 12% la 8 săptămîni de persistență a obstrucției (Vaughan și colab., 1970).

În ceea ce privește distribuția intrarenală a FSR există la început o diminuare relativă în zona corticală externă și o creștere în zona corticală internă. Fluxul sanguin medular intern diminuează progresiv în cursul obstrucției ureterale complete, revenind la normal după îndepărtarea obstacolului (Yarger și colab., 1980).

Filtrația glomerulară (FG) se comportă variabil în cursul obstrucției ureterale parțiale, în raport cu gradul obstrucției, volumul diurezei și cel al lichidelor extracelulare.

Filtrația glomerulară se poate menține la valori relativ normale un timp, chiar în prezența unei obstrucții complete, ceea ce se explică prin

reabsorbţia continuă a sodiului şi apei, dilatarea pieloureterală şi reîntoarcerea parţială a fluidului filtrat pe cale limfatică.

În caz de obstrucţie marcată, FG diminuează în mod semnificativ, scăderea fiind mai puternică la bolnavii care au infecţie urinară asociată, la care FG poate ajunge în medie la 50% din normal. Diminuarea FG după o obstrucţie de scurtă durată pare să fie complet reversibilă, în timp ce după înlăturarea unei obstrucţii prelungite, de 10—90 de zile, valorile FG pot reveni la normal sau pot rămîne scăzute la aproape 50% din bolnavi (Klahr şi colab., 1980).

Scăderea FG se produce prin mecanisme încă incomplet elucidate. Este posibil ca, în parte, scăderea FG să fie explicată de diminuare a FSR, intervenind probabil o vasoconstricţie renală aferentă, precum şi acţiunea prostaglandinelor, care pot afecta permeabilitatea glomerulară şi a căror sinteză renală este crescută după obstrucţie. În plus, mai poate interveni şi o redistribuţie a filtraţiei glomerulare la nivelul nefronilor individuali. FG fiind mai activă în zonele mai profunde ale corticalei, unde şi FSR este mai bine menţinut (Klahr şi colab., 1977; 1980; Canton şi colab., 1980; Buerkert şi Klahr, 1984). În această privinţă, datele experimentale sînt însă variabile, ceea ce sugerează că există o mare eterogenitate funcţională a nefronilor (Wilson, 1980), în raport cu localizarea lor superficială sau juxtamedulară.

Funcţiile renale tubulare prezintă alteraţii importante care sînt mai bine cunoscute în nefropatia obstructivă cronică. Aşa cum sugerează şi studiile histopatologice, anomaliile funcţiilor tubulare sînt localizate în special la nivelul segmentelor distale ale nefronului.

O caracteristică importantă a nefropatiei obstructive este alterarea capacităţii de concentraţie a urinii care se constată indiferent dacă obstrucţia urinară este acută sau cronică, uni- sau bilaterală, completă sau parţială. Bolnavii cu nefropatie obstructivă pot prezenta chiar o formă de diabet insipid nefrogenic de grad variabil. Ca urmare a deficienţei capacităţii de concentraţie, în uropatia obstructivă cronică incompletă poliuria poate reprezenta simptomul principal, iar la copii poate să survină chiar o stare de deshidratare profundă cu hiponatriemie.

Diminuarea capacităţii de concentraţie persistă un timp variabil şi după îndepărtarea obstacolului.

Mecanismul alterării capacităţii de concentraţie este produs de factori multipli, în principal de diminuarea FG, creşterea FSR medular şi scăderea reabsorbţiei funcţionale în nefronii profunzi (Buerkert şi colab., 1978; Wilson, 1980; 1982). În plus, ar mai putea interveni: efectul de spălare a solviţilor medulari printr-un flux limfatic crescut; difuziunea pasivă a solviţilor papilari în urina pielică din cauza presiunii crescute; diminuarea sau absenţa gradientului de concentraţie medular-interstiţial şi scăderea producţiei de AMP ciclic, ca răspuns la vasopresină (Beck şi Webster, 1975; Moody şi colab., 1977).

S-a arătat de asemenea că există o tulburare în excreţia sodiului la bolnavii cu nefropatie obstructivă. În cursul obstrucţiei unilaterale parţiale acute, există o diminuare semnificativă a excreţiei sodiului, asociată cu scăderea excreţiei potasiului şi solviţilor. Factorii care duc la creşterea

reabsorbției tubulare nu sînt încă precizați. Ar putea interveni creșterea trecerii sodiului în lumenul tubular sau o diminuare a retrodifuziunii sodiului.

În obstrucția parțială cronică, diminuarea treptată a FG este însoțită de o creștere a excreției fracționale a sodiului filtrat ceea ce indică o diminuare a reabsorbției tubulare la nivelul tubilor distali, în nefronii juxtamedulari sau în canalele colectoare (Wilson, 1975). După înlăturarea unei obstrucții complete, se produce în rare cazuri o natriureză cu diureză persistentă asociată cu o ameliorare relativ rapidă a filtrației glomerulare.

O altă consecință a nefropatiei obstructive o reprezintă deficitul capacității de acidifiere a urinii. Acest deficit este prezent atît în obstrucțiile ureterale unilaterale, cît și în cele bilaterale. La toți bolnavii cu nefropatie obstructivă, pH-ul urinar este în general crescut, fiind inadecvat față de oricare grad de acidoză metabolică (Klahr și colab., 1980).

Sediul defectului de acidifere pare să fie nefronul distal. La nivelul tubului proximal, reabsorbția fracțională a bicarbonatului și secreția de H_2-ioni sînt crescute. Deși în porțiunea inițială a tubului distal aportul de bicarbonat este astfel redus, conservarea bicarbonatului la acest nivel este deficitară, iar excreția urinară de bicarbonat este crescută, pH-ul urinar fiind mărit. Drept consecință, aciditatea titrabilă și excreția de amoniac sînt net scăzute (Falls și Stacy, 1973; Better și colab., 1973).

Excreția fosfatului este de asemenea net diminuată fiind probabil determinată de scăderea filtratului glomerular. După înlăturarea obstacolului, excreția fosfatului crește (Chaimovitz și colab., 1977; Beck, 1978).

Funcțiile tubulare renale după suprimarea obstacolului. Este binecunoscută posibilitatea producerii unei diureze și natriureze marcate (diureza postobstructivă). În producerea acesteia intervin mai mulți factori:

— starea volemică anterioară îndepărtării obstacolului (excreția crescută de sodiu și apă după suprimarea factorului obstructiv se observă mai ales la bolnavii hiperhidratați);

— acumularea de solviți care se reabsorb mai greu, cum este ureea (care pot favoriza o diureză cu pierderi mari de sodiu și apă);

— deficitul intrinsec al funcției renale tubulare;

— acumularea, în perioada de anurie, a unui factor umoral natriuretic care afectează direct reabsorbția de sodiu și apă, la nivelul unor segmente multiple ale tubului renal.

Diureza postobstructivă nu apare după înlăturarea unei obstrucții ureterale unilaterale, ci numai după ridicarea unei obstrucții bilaterale.

Alterările metabolismului renal în nefropatia obstructivă. Fosfataza alcalină este selectiv scăzută la nivelul tubului proximal în obstrucțiile ureterale și revine la normal între a doua și a șasea zi de la suprimarea obstacolului.

Fosfataza acidă nu se modifică în cursul obstrucției, dar crește semnificativ în faza postobstructivă.

Glucozo-6-fosfatdehidrogenaza, ca și 6-fosfogluconildehidrogenaza, sînt crecute la nivelul tubului contort proximal, revenind la normal după 6 zile de la suprimarea obstacolului.

Scanned with OKEN Scanner

Se constată de asemenea o scădere a Na^+, K^+, ATP-azei, scăderea consumului de oxigen, ca şi creşterea preluării şi oxidării glutaminei. Producţia de NH_4^+ din glutamină este mult scăzută, iar producerea de glucoză din alfacetoglutarat sau din glutamină scade cu 50% (Klahr şi colab., 1980).

Este probabil ca aceste tulburări metabolice să intervină în modificările transportului tubular observate în cursul obstrucţiei şi după suprimarea acesteia.

Manifestările clinice ale nefropatiei obstructive sînt deseori nespecifice, tabloul clinic putînd fi variat în funcţie de gradul obstrucţiei, de uni- sau bilateralitatea acesteia, precum şi de natura şi durata obstacolului.

Manifestările bolii pot lipsi, pot fi foarte reduse sau, dimpotrivă, pot lua forma unor sindroame grave. Astfel, tabloul clinic poate fi dominat de semne de insuficienţă renală, de infecţia tractului urinar sau de manifestări extrarenale legate de procesul patologic care a dus la instalarea obstrucţiei.

Cea mai frecventă situaţie clinică în care se suspectează o uropatie obstructivă cronică este constatarea unei insuficienţe renale asociate cu proteinurie redusă (sub 2 g/24 ore) şi modificări minime ale sedimentului urinar, constituit din rare leucocite şi cilindri granuloşi.

În nefropatia obstructivă, manifestările clinice sînt mult mai frecvente dacă obstrucţia este complicată cu infecţia urinară.

Semnele cele mai obişnuite sînt următoarele :

* *Durerea lombară surdă* sau sub formă de *colică renală* se poate însoţi de manifestări extrarenale (greţuri, vărsături, ileus dinamic). Colica renală tipică care iradiază din regiunea lombară spre zona inghinală şi genitală apare mai ales la bolnavi cu calculi renali, cheaguri sau papile necrotice. În cazul în care durerea lombară survine în timpul micţiunii, poate sugera un reflux vezicoureteral.

* Prezenţa unei *mase renale palpabile* este mai deseori constatată în cazul unei obstrucţii de lungă durată. Examenul fizic trebuie efectuat în poziţie de decubit lateral, cu membrele inferioare în flexiune pentru relaxarea muşchilor abdominali şi pentru a se stabili dacă rinichiul respectiv este palpabil. Obstrucţia joncţiunii ureteropielice poate duce la o hidronefroză marcată care se prezintă ca o masă depresibilă şi mobilă.

* *Hematuria* este prezentă în majoritatea cazurilor de obstrucţii ureterale litiazice. Hematuria microscopică apare mai rareori, în timp ce microscopic se evidenţiază în 90—95% din cazuri (Wright şi Howards, 1981). În afară de hematii, sedimentul urinar arată doar cîteva leucocite şi rari cilindri granulari.

* *Proteinuria* este redusă (sub 2 g/24 ore) şi deseori lipseşte. S-au relatat însă cazuri cu proteinurie masivă asociată cu uropatie obstructivă. O proteinurie masivă în caz de uropatie obstructivă reflectă de obicei prezenţa unor leziuni glomerulare asociate (glomerulonefrită, glomeruloscleroză diabetică, amiloidoză sau nefroangioscleroză).

* *Modificările volumului urinar*. Se poate produce o anurie totală în cazul unei obstrucţii complete unilaterale, dar aceasta survine de obicei

Se constată de asemenea o scădere a Na^+, K^+, ATP-azei, scăderea consumului de oxigen, ca şi creşterea preluării şi oxidării glutaminei. Producţia de NH_4^+ din glutamină este mult scăzută, iar producerea de glucoză din alfacetoglutarat sau din glutamină scade cu 50% (Klahr şi colab., 1980).

Este probabil ca aceste tulburări metabolice să intervină în modificările transportului tubular observate în cursul obstrucţiei şi după suprimarea acesteia.

Manifestările clinice ale nefropatiei obstructive sînt deseori nespecifice, tabloul clinic putînd fi variat în funcţie de gradul obstrucţiei, de uni- sau bilateralitatea acesteia, precum şi de natura şi durata obstacolului.

Manifestările bolii pot lipsi, pot fi foarte reduse sau, dimpotrivă, pot lua forma unor sindroame grave. Astfel, tabloul clinic poate fi dominat de semne de insuficienţă renală, de infecţia tractului urinar sau de manifestări extrarenale legate de procesul patologic care a dus la instalarea obstrucţiei.

Cea mai frecventă situaţie clinică în care se suspectează o uropatie obstructivă cronică este constatarea unei insuficienţe renale asociate cu proteinurie redusă (sub 2 g/24 ore) şi modificări minime ale sedimentului urinar, constituit din rare leucocite şi cilindri granuloşi.

În nefropatia obstructivă, manifestările clinice sînt mult mai frecvente dacă obstrucţia este complicată cu infecţia urinară.

Semnele cele mai obişnuite sînt următoarele:

* *Durerea lombară surdă* sau sub formă de *colică renală* se poate însoţi de manifestări extrarenale (greţuri, vărsături, ileus dinamic). Colica renală tipică care iradiază din regiunea lombară spre zona inghinală şi genitală apare mai ales la bolnavi cu calculi renali, cheaguri sau papile necrotice. În cazul în care durerea lombară survine în timpul micţiunii, poate sugera un reflux vezicoureteral.

* Prezenţa unei *mase renale palpabile* este mai deseori constatată în cazul unei obstrucţii de lungă durată. Examenul fizic trebuie efectuat în poziţie de decubit lateral, cu membrele inferioare în flexiune pentru relaxarea muşchilor abdominali şi pentru a se stabili dacă rinichiul respectiv este palpabil. Obstrucţia joncţiunii ureteropielice poate duce la o hidronefroză marcată care se prezintă ca o masă depresibilă şi mobilă.

* *Hematuria* este prezentă în majoritatea cazurilor de obstrucţii ureterale litiazice. Hematuria microscopică apare mai rareori, în timp ce microscopic se evidenţiază în 90—95% din cazuri (Wright şi Howards, 1981). În afară de hematii, sedimentul urinar arată doar cîteva leucocite şi rari cilindri granulari.

* *Proteinuria* este redusă (sub 2 g/24 ore) şi deseori lipseşte. S-au relatat însă cazuri cu proteinurie masivă asociată cu uropatie obstructivă. O proteinurie masivă în caz de uropatie obstructivă reflectă de obicei prezenţa unor leziuni glomerulare asociate (glomerulonefrită, glomeruloscleroză diabetică, amiloidoză sau nefroangioscleroză).

* *Modificările volumului urinar*. Se poate produce o anurie totală în cazul unei obstrucţii complete unilaterale, dar aceasta survine de obicei

doar la pacienți care au un singur rinichi funcțional. Dacă obstrucția este parțială, volumul urinar poate fi crescut și poate apărea chiar o poliurie marcată asociată cu sete imperioasă. Pot surveni și variații succesive ale volumului urinar, poliuria alternînd cu anurie sau oligurie, în cazul cînd sediul obstrucției și gradul acesteia se modifică, sugerînd o obstrucție intermitentă.

* *Simptomele vezicale* pot însoți orice fel de obstrucție uni- sau bilaterală, dar tulburările de micțiune apar mult mai frecvent în cazul unor obstrucții situate la nivelul colului vezical sau a unei hipertrofii de prostată. Particularitățile tulburărilor micționale (jet întrerupt, dificil) și evoluția în timp a acestora pot da indicații diagnostice utile. Obstrucțiile situate la nivelul uretrei pot duce la distensia vezicii cu dureri vezicale intense, nevoia imperioasă de a urina și existența unui reziduu postmicțional.

* *Hipertensiunea arterială* poate însoți atît obstrucția unilaterală cît și pe cea bilaterală (Schwartz, 1969). Mecanismele care duc la hipertensiune sînt diverse. La bolnavi cu obstrucție bilaterală și insuficiență renală, se consideră că HTA este datorată insuficienței renale care duce la retenția de sodiu și hipervolemie. Această HTA dependentă de volum este cea mai frecvent întîlnită și poate fi tratată cu succes prin corectarea hipervolemiei prin dializă, prin înlăturarea obstrucției sau prin tratament diuretic (Guggenheim și Schrier, 1980; Buerkert și Klahr, 1984). În cazul unei hidronefroze unilaterale, HTA are o semnificație clinică particulară deoarece suprimarea obstrucției prin nefrectomie sau o altă intervenție chirurgicală poate fi urmată de normalizarea valorilor tensionale. Mecanismul acestei HTA pare să fie legat în special de creșterea secreției de renină care survine probabil în urma diminuării FSR produse prin obstrucție. Creșterea activității reninei plasmatice nu a fost însă confirmată în toate cazurile (Vaughan și colab., 1974; Arruda, 1983).

* *Infecția urinară* complică frecvent în special obstrucția urinară de durată prelungită și răspunde nefavorabil la tratamentul antiinfecțios, atîta timp cît persistă factorul obstructiv urinar. De aceea, în practică, orice pacient cu infecție urinară recidivantă sau rebelă la tratamentul antibiotic trebuie investigat cu atenție pentru depistarea unei eventuale leziuni obstructive, chiar cînd lipsesc semne specifice de localizare. Trebuie menționat cu toate acestea că, în absența unor manevre instrumentale, majoritatea pacienților cu obstrucție rămîn neinfectați. Prezența infecției urinare sugerează în special o obstrucție urinară la bărbat, în timp ce la femeie obstrucția este sugerată mai ales cînd apar episoade repetate de infecție urinară.

* *Insuficiența renală.* În cazul unei obstrucții complete, de obicei bilaterale, dacă obstacolul nu poate fi rapid suprimat, fluxul urinar se întrerupe brusc, se instalează anuria și se dezvoltă o insuficiență renală acută care are consecințe biochimice și manifestări clinice generale, similare cu alte forme de insuficiență renală acută (Anderson și Schrier, 1980).

O pierdere importantă și progresivă a parenchimului renal se poate produce în obstrucțiile renale unilaterale, în absența oricăror manifestări clinice de insuficiență renală, deoarece hipertrofia compensatorie a rinichiului contralateral împiedică o scădere importantă a funcției renale globale.

O obstrucţie urinară necunoscută şi de lungă durată poate uneori să se prezinte sub forma unei insuficienţe renale avansate de cauză „neexplicată''. Nefropatia obstructivă este de altfel una din cauzele cele mai importante ale insuficienţei renale terminale de cauză neprecizată. Ea reprezintă aproximativ 25 % din aceste cauze, constatare făcută la autopsie (Bell, 1946, cit. de Muldowney, 1979).

O insuficienţă renală în care se constată un raport crescut între ureea şi creatinina sanguină poate sugera o obstrucţie, deoarece în astfel de cazuri ureea este mai uşor reabsorbită de către rinichi. Aceasta se explică probabil prin încetinirea fluxului urinar şi creşterea permeabilităţii tubulare. Trebuie excluse însă alte cauze care duc în mod obişnuit la un raport crescut între uree şi creatinină, cum ar fi hipovolemia, hemoragia digestivă sau stările de hipercatabolism. Acidoza metabolică hipercloremică hiperkaliemică, prin incapacitatea de a diminua pH-ul urinar maxim, trebuie să atragă de asemenea atenţia asupra unei nefropatii obstructive (Battle şi colab., 1981).

Un alt aspect particular al insuficienţei renale de natură obstructivă este agravarea unei uremii la pacienţi cu o altă nefropatie bilaterală neobstructivă, la care s-a supraadăugat un factor cu potenţial obstructiv, cum ar fi de exemplu hipertrofia prostatei, litiaza urinară sau o atonie vezicală de cauză iatrogenă (administrare de parasimpaticolitice pentru combaterea greţurilor şi vărsăturilor).

Suspiciunea de obstrucţie urinară este justificată mai ales la bolnavii cu o nefropatie preexistentă, de orice altă etiologie, la care se constată o deteriorare rapidă a unei funcţii renale anterior stabile.

Explorările de laborator trebuie să cuprindă : examenul sedimentului urinar, urocultura, hemograma completă, VSH-ul, determinarea creatininei serice şi ureei sanguine precum şi alte probe biologice (ionograma, rezerva alcalină), în caz de insuficienţă renală.

Semnele radiologice şi ultrasonografice ale nefropatiei obstructive au o importanţă esenţială pentru precizarea existenţei, naturii şi sediului factorului obstructiv. Explorarea radiologică va fi efectuată individualizat, în raport cu starea funcţiei renale.

* *Radiografia renală directă* sau *simplă* poate aduce unele informaţii, indiferent de starea funcţională renală, cum ar fi evidenţierea unui calcul radioopac de-a lungul tractului ureteral şi mai ales în zona corespunzătoare joncţiunii ureterovezicale. Este însă mai greu de exclus prezenţa unui calcul radiotransparent, cum este calculul de acid uric. Şi în acest caz evidenţierea unei măriri renale unilaterale reprezintă o indicaţie utilă.

* *Urografia intravenoasă* este metoda cea mai larg utilizată, iar în caz de funcţie renală normală, tehnicile standard pot aduce informaţii suficiente. Dacă există insuficienţă renală cu FG sub 30 ml/min, este necesară administrarea unor doze crescute de substanţă de contrast şi asocierea tomografiei.

La urografie, nefrograma poate apărea tardiv de partea rinichiului obstruat, datorită diminuării FG. Totuşi, vizualizarea nefrogramei este posibilă datorită acumulării substanţei de contrast în cortexul renal,

Scanned with OKEN Scanner

probabil mai ales în lumenul tubilor proximali. Din cauza reabsorbției crescute a apei, consecutivă încetinirii fluxului tubular, nefrograma poate fi mai densă de partea rinichiului obstruat, ceea ce indică de obicei o obstrucție acută. Calicele, bazinetul renal și ureterul (în porțiunea situată deasupra nivelului obstacolului) sînt mai dilatate, iar ureterul nu este sinuos, așa cum este în caz de obstrucție cronică. Bazinetul poate deveni enorm în obstrucția cronică.

Spre deosebire de nefrogramă, pielograma poate avea o densitate extrem de redusă, deoarece, în cazul creșterii bazinetului, substanța de contrast este diluată.

Pentru a se obține rezultate utile prin urografie intravenoasă, în afară de radiografia standard (5, 10, 15, 20 minute), se vor efectua clișee repetate pe o perioadă prelungită, de 24—36 de ore, care pot evidenția umbre renale dilatate pe nefrograme tardive. Clișeele se vor face repetat, pînă la evidențierea nivelului obstrucției sau pînă la eliminarea substanței de contrast (Bretland, 1972).

În caz de obstrucție intravezicală, urografia evidențiază îngroșarea peretelui vezicii, diverticuli și reziduu vezical postmicțional.

La cîteva ore de la injectarea substanței de contrast, nefrograma de partea rinichiului respectiv poate apărea mai densă în caz de obstrucții acute, iar rinichii sînt măriți de volum uni- sau bilateral.

În cazul în care filtrația glomerulară (FG) este între 75 și 25 ml/min, este necesar să se utilizeze la urografie o doză dublă de substanță de contrast. Dacă FG este sub 25 ml/min, se poate face urografie intravenoasă prin administrarea substanței de contrast în doză și mai mare, „în bolus" intravenos. La bolnavii cu uremie severă, este preferabil ca urografia să fie amînată pînă după efectuarea unei ședințe de hemodializă, care realizează o scădere a concentrației ureii sanguine cu micșorarea corespunzătoare a diurezei osmotice la nivelul nefronilor individuali, ceea ce permite o concentrare mai mare a substanței de contrast și o vizualizare mai bună a rinichiului și căilor urinare. Prin această metodă, se pot obține informații utile asupra tractului renourinar în 90 % din cazuri, indiferent cît de scăzută este filtrația glomerulară, evitîndu-se astfel riscurile unei pielografii retrograde.

* *Ultrasonografia* (*B-mode*) este o metodă sensibilă și valoroasă pentru depistarea dilatației ureterului superior, bazinetului și calicelor, precum și precizarea mărimii renale. Metoda este mai puțin eficientă decît urografia intravenoasă pentru precizarea sediului obstrucției, dar poate evidenția și prezența unor mase peritoneale sau pelvine mari, care pot fi cauza obstrucției. Ultrasonografia poate fi de asemenea utilă pentru evidențierea unei retenții vezicale postmicționale.

* *Tomografia computerizată* este foarte utilă pentru delimitarea unui proces peritoneal care poate fi cauza obstrucției, însă este un procedeu de excepție.

* *Cistografia micțională* este utilă pentru precizarea gradului de reflux vezicoureteral sau a unei obstrucții ureterale.

* *Pielografia retrogradă* poate evidenția cu precizie natura și sediul obstrucției și poate avea și un rol terapeutic în cazul cînd cateterul poate fi avansat dincolo de sediul obstrucției.

Prin pielografia retrogradă este posibilă recoltarea unor probe separate de urină din cei doi rinichi pentru examene cantitative, funcţionale, citologice şi bacteriologice (inclusiv pentru bacilul Koch). În plus, pielografia retrogradă poate determina volumul de distensie al bazinetului renal. La adult, bazinetul are o capacitate de sub 10 ml, iar în cazul cînd poate primi un volum mai mare, aceasta sugerează dilatare, hipotonia sau ambele, drept consecinţă a obstrucţiei.

* *Arteriografia renală* poate fi utilă la bolnavii anurici, pentru a exclude suspiciunea unei ocluzii arteriale bilaterale.

* *Pielografia antegradă percutană* a fost recomandată în ultimii ani pentru precizarea diagnosticului în cazuri de obstrucţie la care nu este posibil cateterismul retrograd (Fowler şi colab., 1975). Pielografia antegradă percutană se efectuează pe cale lombară introducîndu-se sub control radioscopic sau ultrasonografic un ac subţire în bazinet (nefrostomie), după care se cateterizează prin metoda Seldinger. Metoda permite măsurarea presiunii bazinetale şi introducerea substanţei de contrast pentru precizarea naturii şi sediului obstrucţiei. În plus, cateterul poate fi folosit pentru îndepărtarea obstacolului. Pot surveni însă unele complicaţii (hemoragie, infecţie).

În cazul în care examenele radiologice şi ultrasonografice nu dau indicaţii corespunzătoare, se va efectua explorarea urologică instrumentală (crstoscopia cu sau fără cateterism ureteral sau sondajul postmicţional), administrîndu-se în prealabil un antibiotic pe cale parenterală. Unii recomandă cinevideometria.

* Utilizarea de *tehnici radioizotopice*, în special cu echipament modern care permite înregistrări secvenţiale, poate fi utilă mai ales la pacienţii alergici la substanţe de contrast.

Evoluţia. Obstrucţia urinară reprezintă o urgenţă care impune investigaţii şi tratament prompt pentru a se păstra şansele de recuperare a funcţiei renale. Chiar o obstrucţie urinară bilaterală care nu durează decît cîteva zile poate duce la o alterare ireversibilă a funcţiei renale. Aceasta se poate observa chiar în cazul în care urina a rămas sterilă. Dacă obstrucţia se complică cu infecţie, distrucţia parenchimului renal este mai rapidă.

Complicaţii. În cazul în care infecţia urinară complică obstrucţia, manifestările clinice sînt de obicei acelea ale unei *pielonefrite acute* severe, asociate cu alterarea stării generale. Există riscul complicaţiei cu abcese renale, septicemie şi evoluţie mortală.

Policitemia reprezintă o complicaţie rară care poate surveni la bolnavii cu hidronefroză. S-a constatat remisiunea policitemiei după nefrectomie.

Litiaza poate să reprezintă o complicaţie a nefropatiei obstructive cînd aceasta se asociază cu infecţie. Astfel, rinichiul hidronefrotic infectat este predispus la formarea de calculi fosfatoamoniacomagnezieni. Dacă hidronefroza nu este infectată, majoritatea pacienţilor nu fac litiază urinară. Dimpotrivă, în caz de obstrucţie infravezicală, calculii vezicali apar aproape constant.

O altă complicaţie a nefropatiei obstructive este ***nefrita interstiţială cronică***.

Prognosticul depinde de natura leziunii obstructive, de uni- sau bilateralitatea acesteia, precum și de prezența infecției. În caz de obstrucție totală asociată cu infecție, se poate produce distrugerea totală a rinichiului în decurs de cîteva zile. Dimpotrivă, blocajul parțial cronic unilateral poate fi tolerat ani de zile fără o simptomatologie majoră. În caz de obstrucție bilaterală cronică parțială, evoluția poate duce la instalarea unei insuficiențe renale cronice aparent inexplicabile.

În cazul cînd se aplică un tratament corespunzător, prognosticul depinde în mare măsură de durata persistenței obstrucției înainte de îndepărtarea obstacolului. Unii autori sugerează că este posibilă revenirea funcției renale după luni și chiar ani de obstrucție completă, dar majoritatea datelor nu sînt suficient documentate (Wright și Howards, 1981).

Pe baza datelor experimentale, se consideră că o obstrucție completă care persistă timp de o săptămînă poate duce la scăderea permanentă a filtrației glomerulare cu 50 % de partea afectată. Dacă obstrucția persistă 3—6 luni, scăderea filtrației glomerulare este și mai marcată, iar peste 6 luni perspectivele de recuperare a funcției renale sînt foarte reduse (Muldowney, 1979).

Tratamentul nefropatiei obstructive. Principiile de bază sînt : suprimarea obstacolului ; prevenirea infecției ; tratamentul infecției ; corectarea deficitului funcțional renal.

Suprimarea obstacolului este de domeniul urologiei și beneficiază de procedee foarte variate : de la simpla extracție, pe cale inferioară, a unui calcul și pînă la ablația chirurgicală a vezicii și anastomoză uretero-ileală în caz de carcinom vezical.

Este necesară colaborarea strînsă între urolog și nefrolog pentru a se asocia tratamentului urologic o terapie adecvată a complicațiilor medicale (acidoza, uremia, HTA, infecția urinară, sindromul postobstructiv).

Corecția chirurgicală a obstrucției urmărește să asigure restabilirea cît mai rapidă și mai funcțională a fluxului urinar, confortul bolnavului și prevenirea deteriorării în plus a rinichiului lezat.

Înainte de a se încerca suprimarea definitivă a obstrucției, la bolnavii cu insuficiență renală severă sau uremie poate fi necesară aplicarea dializei, cu sau fără drenaj temporar extern al urinii. Drenajul temporar este justificat cînd nu există date suficiente asupra perspectivei de recuperare finală a rinichiului, cînd natura exactă a leziunii obstructive este încă neprecizată sau cînd starea bolnavului este prea precară pentru a suporta intervenția chirurgicală radicală imediată.

Indicațiile nefrectomiei sînt în prezent mult limitate (cazuri cu leziuni renale extensive sau pionefroză severă fără perspective de recuperare).

În obstrucțiile ureterale totale recente (4—6 săptămîni sau cel mult 4 luni) se impune de asemenea suprimarea chirurgicală a obstrucției pentru restabilirea funcției renale. Poate fi așteptat un oarecare grad de recuperare funcțională renală dacă durata obstrucției este sub 6 luni (Fang, 1983).

Trebuie ținut însă seama de posibilitatea apariției unei diureze consecutive suprimării obstacolului pentru a se preveni alterări grave ale

echilibrului hidroelectrolitic. Tratamentul constă în înlocuirea cantitativă a pierderilor de apă şi electroliţi (Na^+, K^+ şi Cl^-) şi prevenirea acidozei metabolice.

În condiţiile posibilităţii aplicării tratamentului prin dializă, intervenţia de suprimare chirurgicală a obstacolului poate fi aplicată şi la bolnavi cu azotemie importantă (uree sanguină în jur de 150 mg % şi creatininemie de 5–6 mg %). Ocazional poate fi necesară aplicarea dializei preoperator, pentru a aduce cît mai aproape de normal valorile retenţiei azotate (Escobar şi colab., 1983).

Bibliografie

ANDERSON R. J., SCHRIER R. W., *Clinical spectrum of oliguric and nonoliguric acute renal failure*, în: *Acute Renal Failure* (Brenner B. M., Stein J. H., eds.), Churchill Livingstone, New York, 1980, p. 1.

ARRUDA J. A. L., *Obstructive uropathy*, în: *Tubulo-Interstitial Nephropathies* (Cotran R. L., ed.), Churchill-Livingstone, New York, 1983, p. 243.

BATTLE D. C., ARRUDA J. A. L., KURTZMAN N. A., *Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy*, New Engl. J. Med., 1981, *304*, 373.

BECK N., *Post-obstructive phosphaturia after release of bilateral ureteral obstruction*, VIIth Int. Congr. Nephrol., Montreal, June 1978, abstr. K-9.

BECK N., WEBSTER S. K., *Impaired urinary concentrating ability and vasopressin-dependent cyclic AMP in post-obstructive kidneys*, Kidney Int., 1975, *8*, 455.

BETTER O. S., ARIEFF A. I., MASSRY S. G., KLEEMAN C. R., MAXWELL M. H., *Studies on renal function after relief of complete unilateral ureteral obstruction of three month's duration in man*, Amer. J. Med., 1973, *54*, 234.

BRETLAND P. M., *Acute Ureteric Obstruction. A Clinical and Radiological Study*, Butterworth and Co., London, 1972.

BRICKER N. S., KLAHR S., *Obstructive nephropathy*, în: *Diseases of the Kidney* (Strauss M. B., Welt L. G., eds.), 2nd ed., Little Brown and Co., Boston, 1971, p. 997.

BUERKERT J., MARTIN D., HEAD M., PRASAD J., KLAHR S., *Keep nephron function after release of acute unilateral ureteral obstruction in the young rat*, J. Clin. Invest., 1978, *62*, 1228.

BUERKERT J., KLAHR S., *Obstructive nephropathy*, în: *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. 2, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 6237.

CANTON A. D., STANZIALE R., CORRADI A., ANDREUCCI V. E., MIGNONE L., *Effects of acute ureteral obstruction on glomerular hemodynamics in rat kidney*, Kidney Int., 1977, *12*, 403.

CANTON A. D., CORRADI A., STANZIALE R., MARUCCIO G., MIGNONE L., *Glomerular hemodynamics before and after release of 24 hour bilateral ureteral obstruction*, Kidney Int., 1980, *17*, 491.

CHAIMOVITZ C., DICKMEYER J., FRIEDLER R. M., KUROKAWA K., MASSRY S. G., *Studies of mechanism of hypophosphaturia after relief of unilateral ureteral obstruction*, Nephron, 1977, *19*, 333.

ESCOBAR G. R., RESTREPO P. D., LONDONO H. C., *Nefropatia obstructiva*, în: *NEFROLOGIA. Liquidos y electrolitos* (Borrero J. R., ed.), CIB, Medellin-Columbia, 1983, p. 182.

FALLS W. F., Jr., STACY W. F., *Postobstructive diuresis: Studies in dialysed patient with a solitary kidney*, Amer. J. Med., 1973, *54*, 404.

FANG L. S. T., *Manual of Clinical Nephrology*, Mc Graw-Hill Book Co., New York, 1983, p. 63.

FOWLER J. E., MEARES E. M., GOLDIN A. R., *Percutaneous nephrostomy: techniques, indications and results*, Urology, 1975, *6*, 428.

GUGGENHEIM S. J., SCHRIER R. W., *Obstructive nephropathy: pathophysiology and management*, în: *Renal and Electrolyte Disorders* (Schrier R. W., ed.), 2nd ed., Little Brown and Co., Boston, 1980, p. 349.

HINMAN F., HINMAN F. Jr., *Hydronephrosis*, în: *Urology* (Kara L., Kendrall A. R., eds.), Harper și Row, New York, 1971.

ICHIKAWA IL., BRENNER B. M., *Local intrarenal vasoconstrictor-vasodilator interactions in mild partial ureteral obstruction*, Amer. J. Physiol., 1979, *236*, 131.

KINCAID-SMITH P., *La pyélonéphrite, la néphrite interstitielle chronique et l'uropathie obstructive*, în: *Néphrologie* (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J.-P., eds.), Flammarion Med. Sci., Paris, 1980, p. 559.

KLAHR S., BUERKERT J., PURKERSON M., *The kidney in obstructive nephropathy*, Contrib. Nephrol., 1977, *7*, 220.

KLAHR S., MORRISON A., BUERKERT J., *Effects of urinary tract obstruction on renal function*, în: *Pathophysiology of Renal Disease* (Contributions to Nephrology, vol. 23), Karger S., Basel, 1980, p. 34.

MICHAELSON G., *Percutaneous puncture of the renal pelvis, intrapelvic pressure and the concentrating capacity of the kidney in hydronephrosis*, Acta Med. Scand., suppl. 1974, *559*, 1.

MOODY T. W., VAUGHAN E. D. Jr., GILLENWATER J. Y., *Comparison of the renal hemodynamic response to unilateral and bilateral ureteral occlusion*, Invest. Urol., 1977, *14*, 455.

MULDOWNEY F. P., *Obstructive nephropathy*, în: *CECIL's Textbook of Medicine* (Beeson P. B., McDermott W., Wyngaarden J. B., eds.), 15th ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1979, p. 1447.

SCHWARTZ D. T., *Unilateral upper urinary tract obstruction and arterial hypertension*, N. Y. J. Med., 1969, *69*, 668.

SOLEZ K. și colab., *Inner medullary plasma flow in the kidney with ureteral obstruction*, Amer. J. Physiol., 1976, *231*, 131.

VAUGHAN E. D. Jr., SORENSON E. J., GILLE WATER J. Y., *The renal hemodynamic response to chronic unilateral complete ureteral occlusion*, Invest. Urol., 1970, *8*, 78.

VAUGHAN E. D. jr., BUHLER F. R., LARAGH J. H., *Normal renin secretion in hypertensive patients with primarily unilateral chronic hydronephrosis*, J. Urol., 1974, *112*, 153.

WILSON D. R., *Mechanisms of postobstructive diuresis in the solitary hydronephrotic kidney of the rat*, Clin. Sci. Mol. Med., 1975, *48*, 167.

WILSON D. R., *Pathophysiology of obstructive nephropathy*, Kidney Int., 1980, *18*, 281.

WILSON D. R., *Obstructive uropathy*, în: *NEPHROLOGY. An Approach to the Patients with Renal Disease* (Flamenbaum W., Hamburger R. J., eds.), J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1982, p. 236.

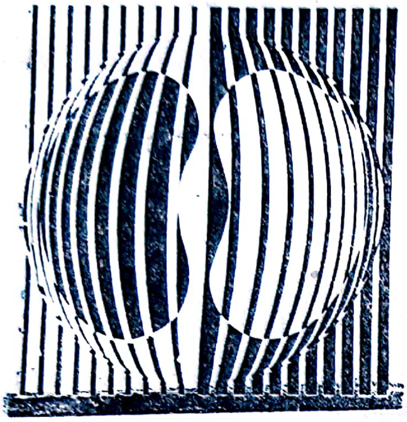
WRIGHT F. S., HOWARDS S. S., *Obstructive injury*, în: *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds.), 2nd ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 2008.

YARGER W. E., GRIFFITH L. D., *Intrarenal hemodynamics following chronic unilateral ureteral obstruction in the dog.*, Amer. J. Physiol., 1974, *227*, 816.

YARGER W. E., SCHOCKEN D. D., HARRIS R. H., *Obstructive nephropathy in the rat. Possible roles for the renin-angiotensin system prostaglandins and thromboxane in postobstructive renal function*, J. Clin. Invest., 1980, *65*, 400.

Capitolul 16

RINICHIUL



în transplantarea renală

Transplantarea renală a devenit în prezent o metodă justificată şi verificată de experienţa ultimelor două decenii în tratamentul insuficienţei renale cronice.

Deşi aplicarea hemodializei cronice poate oferi o supravieţuire prelungită şi chiar reintegrarea socială şi profesională a pacienţilor, aplicarea acestei metode este costisitoare şi implică anumite inconveniente. Pacientul este dependent de aparatura de dializă, este supus unor restricţii dietetice, expus riscului deteriorării accesului vascular precum şi dezvoltării complicaţiilor diverselor aparate şi sisteme. „Dializatul nu devine un om normal, ci rămîne un uremic cronic" putînd prezenta diverse complicaţii legate de uremie sau de dializă.

Dimpotrivă, bolnavii la care s-a efectuat o transplantare renală reuşită beneficiază deseori de o reabilitare frapantă, putînd să-şi reia viaţa normală. Dacă transplantarea nu este urmată de succes, bolnavii se pot agrava fiind însă posibilă reaplicarea dializei cronice. Alteori, pacienţii supuşi transplantării fac însă complicaţii severe şi decedează.

În ultimii ani, s-a obţinut o ameliorare netă a rezultatelor transplantării renale, constînd în scăderea morbidităţii şi mortalităţii. Durata de supravieţuire este de cel puţin un an în 90–95 % din transplantările cu rinichi de la donator viu şi de 70–75 % în cazurile cu rinichi de la cadavru (Stuart, 1984). Majoritatea deceselor se produc în cursul primului an, dar, în prezent, mortalitatea în primele 12 luni este sub 5 % în numeroase centre (Strom şi colab., 1981). Aceste rezultate se explică în parte prin scăderea posologiei drogurilor imunosupresoare, precum şi prin concepţia echipelor de transplant care, în caz de rejet grav, preferă să sacrifice rinichiul pentru a salva viaţa pacientului. Este sigur că la ameliorarea rezultatelor transplantării contribuie şi tehnicile moderne de stabilire a specificităţii de histocompatibilitate, aplicarea transfuziilor sanguine înainte de transplantare, precum şi introducerea unor noi metode imunosupresoare, cum ar fi de exemplu ciclosporina, care acţionează ca imunosupresor relativ specific împotriva limfocitelor T răspunzătoare de reacţia de rejet (Stuart 1984).

În prezent, tratamentul prin transplantare pare preferabil dializei cronice pentru mulţi pacienţi. Rezultatele sînt superioare în cazurile în care transplantarea se face cu rinichi recoltat de la donator viu, în timp ce transplantarea cu rinichi de la cadavru este legată de un prognostic relativ mai rezervat şi o mortalitate mai mare.

În afară de creşterea duratei de supravieţuire, aspectul cel mai satisfăcător al transplantării renale este ameliorarea marcată a reabilitării pacientului. După datele Asociaţiei europene de dializă şi transplantare renală, la un an după transplantare sînt capabili de lucru 95 % din primi-

Scanned with OKEN Scanner

torii de transplant de la donator viu şi 92 din % cei transplantaţi cu rinichi de la cadavru (McGeown, 1980).

Patologia rinichiului transplantat este extrem de complexă. Vor fi prezentate principalele aspecte legate de deficitul funcţional al grefonului renal, apariţia unor leziuni glomerulare diverse, leziunile tubulointerstiţiale şi cele vasculare renale.

A. DEFICITUL FUNCŢIONAL AL GREFONULUI RENAL

Deficitul funcţional al rinichiului transplantat poate surveni fie precoce în decursul perioadei postoperatorii, fie tardiv, după ce rinichiul grefat a funcţionat satisfăcător.

Deficitul funcţional *precoce*, în perioada postoperatorie, poate avea drept cauze : fenomenele imunologice de rejet acut, insuficienţa renală funcţională prin deshidratare sau insuficienţa renală acută prin necroză tubulară acută, nefropatia obstructivă secundară şi, mai rar, stenoza arterei renale.

Deficitul funcţional *tardiv* poate fi datorat : rejetului cronic, glomerulonefritei recidivante sau unei glomerulonefrite *de novo*, precum şi, mai rar, unei glomerulonefrite prezente în rinichiul donatorului în momentul transplantării. În plus, pot apărea complicaţii urologice (stenoza ureterală, fistula urinară) sau infecţia tractului urinar. Mai pot surveni şi complicaţii vasculare (stenoza arterei renale şi/sau hipertensiunea arterială).

Deficitul funcţional precoce se traduce prin instalarea unei insuficienţe renale acute în perioada imediat următoare transplantării renale. Indiferent de cauze şi forme, incidenţa globală a insuficienţei renale acute este de 90 % (Kreis şi colab., 1978).

Insuficienţa renală acută poate fi datorată fenomenelor imunologice de rejet, dar frecvent survine independent de orice proces imunologic, fiind consecinţa altor cauze, cum ar fi : durata prelungită a perioadei de ischemie ; traumatismul suferit de rinichi cu ocazia prelevării ; deshidratarea postoperatorie ; insuficienţă renală funcţională ; nefropatiile obstructive consecutive unor complicaţii postoperatorii care interesează căile excretoare (blocarea cateterului urinar, obstrucţie mecanică ureterală, ruptură, fistulă urinară) sau vasele (stenoza arterei renale).

Insuficienţa renală acută poate fi funcţională (prin deshidratare) sau organică (prin necroză tubulară acută sau prin nefropatie obstructivă acută).

Insuficienţa renală acută funcţională. Cauza cea mai obişnuită a oliguriei care survine precoce după transplantare este hipovolemia. Această oligurie se poate instala la 12—18 ore postoperator la transplante renale la care se declanşase diureza odată cu revascularizarea. Restabilirea volumului lichidian confirmă diagnosticul şi corectează rapid această formă de insuficienţă renală. Nu se vor administra diuretice în terapia oliguriei înainte de a se reechilibra volumul lichidian.

Insuficiența renală acută organică. Necroza tubulară acută poate duce rapid la oligoanurie care se poate instala după o scurtă perioadă de funcționare a rinichiului transplantat. Acest tip de insuficiență renală acută se observă în 34 % din cazurile cu rinichi grefat de la un cadavru și 9 % de la donator viu (Rao, 1984). Necroza tubulară acută survine mai ales pe rinichi prelevați de la donatori mai în vîrstă și poate fi favorizată de hipovolemia sau hipotensiunea primitorului în momentul revascularizării. În ceea ce privește transplantele recoltate de la cadavru, riscul de necroză tubulară acută este mai mare dacă donatorii respectivi au fost hipertensivi, dacă au primit droguri vasopresoare sau dacă rinichii recoltați au fost expuși la perioade mai lungi de ischemie caldă.

Pentru diagnostic se vor lua în considerare lipsa semnelor de rejet, precum și contextul clinicoetiologic. Alte semne, cum ar fi prezența cilindrilor tubulari, osmolalitatea urinară sub 300 mOsm/l sau concentrația sodiului urinar peste 60 mEq/l, nu sînt utile la bolnavii cărora li s-a efectuat un transplant, deoarece și rinichii proprii produc urină în continuare (Merrill, 1971).

Viabilitatea rinichiului transplantat care prezintă oligurie poate fi apreciată prin renograme succesive cu I^{131} hipurat.

În perioada de oligurie, poate însă surveni și un rejet acut, pentru diagnostic fiind utilă biopsia renală. Indicațiile puncției biopsice renale, în aceste condiții, sînt următoarele :

— lipsa restabilirii unei funcții renale satisfăcătoare în decurs de 2 săptămîni posttransplant ;

— deteriorarea acută sau insidioasă a funcției transplantului, fără semne de obstrucție sau fistulă urinară ;

— eșecul restabilirii funcției transplantului după terapie antirejet.

În afară de rejetul acut, necroza tubulară acută trebuie deosebită de alte cauze de oligoanurie din perioada posttransplantare : obstrucția tractului urinar, extravazarea urinară, hipovolemia, accidentele vasculare sau tulburările metabolice, cum ar fi de exemplu hipercalcemia (Suthanthiran și Riggio, 1981).

Tratamentul este similar cu acela al altor forme de necroză tubulară acută : reechilibrare hidroelectrolitică, menținerea stării de nutriție și evitarea agenților nefrotoxici. Doza de azatioprină trebuie diminuată pentru a preveni toxicitatea medulară. Se recomandă dializă la 2 zile, pînă la creșterea Cl_{cr} la cel puțin 20 ml/min.

Reacția de rejet

Organismul reacționează prin fenomenul de rejet în orice transplantare renală, indiferent dacă transplantul provine de la un donator viu, înrudit sau de la cadavru. Mecanismul patogenic al reacției de rejet (respingere) include stimularea în organismul-gazdă a unor reacții imune de tip celular, față de antigenele de histocompatibilitate ale grefonului, precum și stimularea unor reacții imune mediate prin anticorpi umorali. Intensitatea fenomenelor de rejet este proporțională cu gradul de disparitate genetică și de histocompatibilitate dintre donator și primitor.

Grefele între gemenii identici (univitelini) (izogrefele sau grefele izogene) sînt tolerate indefinit, odată ce a fost restabilită circulația sanguină. În alogrefe se produce întotdeauna un răspuns histologic de tip inflamator, a cărui natură imunologică a fost dovedită încă de Medawar în 1944. Celulele rinichiului transplantat pot fi lezate imunologic prin mai multe mecanisme :

— citotoxicitate directă a limfocitelor T, specific sensibilizate ;

— activarea macrofagelor prin mediatori solubili, secretați de limfocitele T, specific sensibilizate ;

— citotoxicitate celulară mediată prin anticorpi (limfocite *killer*) (Carpenter, 1984).

Reacția de rejet este cauza eșecului transplantării renale în 25 % din transplantele cu rinichi de la cadavru și 15 % din cele de la donator viu (Flanigan, 1984).

Rejetul se poate prezenta sub trei forme clinice (hiperacut, acut sau cronic), în raport cu momentul apariției și mecanismele de producere respective.

a) **Rejetul hiperacut**

Survine în decurs de cîteva minute sau ore după revascularizarea rinichiului transplantat și este considerat drept cea mai dramatică complicație a transplantării renale. Din fericire acest tip de rejet ireversibil este rar întîlnit în practica transplantării (2,5 % din cazuri, Flanigan, 1984).

Patogeneză. Este vorba despre un tip umoral de rejet, cauzat de anticorpi citotoxici de sensibilizare, preexistenți în sîngele donatorului și dirijați împotriva antigenelor de histocompatibilitate ale rinichiului de la donator.

Morfopatologie. Modificările structurale ale parenchimului renal în rejetul de rinichi transplantat nu sînt specifice, dar în ansamblul lor ne dau indicații utile în precizarea diagnosticului, a complicațiilor secundare și a gradului de severitate al rejetului. După structurile predominant afectate apar leziuni vasculare, glomerulare, interstițiale și tubulare.

Microscopic se remarcă ischemie glomerulară cu frecvente leucocite intracapilare. Ulterior se constituie agregate trombocitare intracapilare, cu microtromboze obstructive în majoritatea glomerulilor și arteriolelor juxtaglomerulare. Obstrucția capilarelor conduce la necroze corticale focale sau necroze difuze tubuloglomerulare, cu extindere în medulară, (fig. 16.1). În interstițiul renal sînt prezente edemul și hemoragia difuză (fig. 16.2). Modificările lezionale macro- și microscopice ale rinichiului sînt similare cu cele din coagularea intravasculară diseminată (fig. 16.3).

În imunofluorescență apar depozite de IgG și complement.

În microscopia electronică capilarele glomerulare apar destinse, conținînd agregate de trombocite, hematii și leucocite incluse într-o rețea discretă de fibrină. Membrana bazală apare pe alocuri denudată prin detașarea celulelor endoteliale.

Tablou clinic. În tipul hiperacut de rejet, după terminarea intervenției chirurgicale și ridicarea penselor vasculare, circulația se restabi-

lește și rinichiul devine roz avînd deseori un aspect aproape normal și putînd produce chiar urină. Dar, foarte rapid, uneori după 5—10 minute, alteori în cîteva ore, survine o reacție violentă, rinichiul se închide la culoare, pînă la negru-albăstrui, și își modifică consistența, devenind flasc și livid și luînd un aspect tipic de organ neviabil. Febra și hipertensiunea arterială sînt de obicei prezente.

Tratament. Această formă este refractară la orice fel de terapie, fiind necesară nefrectomia imediată a transplantului, deoarece altfel survin fenomene care implică un pericol vital (coagulare intravasculară diseminată și anemie hemolitică microangiopatică).

În afară de rejetul hiperacut, se consideră că există și o formă de *rejet accelerat* care are același mecanism patogenetic (de tip umoral), dar la care titrul anticorpilor circulanți la donator nu este suficient de ridicat pentru a duce la distrucția imediată a rinichiului. Acest titru crește însă rapid (printr-un răspuns anamnestic), ducînd la distrugerea rinichiului după 24—36 de ore de la transplantare (Belzer și Salvatierra, 1976).

b) **Rejetul acut**

Este frecvent întîlnit și survine în orice tip de transplantare. Apare în primele săptămîni sau luni după transplantare și trebuie considerat drept un fenomen normal.

Morfopatologie. În rejetul acut sînt interesate toate structurile parenchimului renal. Caracterul dominant al leziunilor este *infiltrația țesutului interstițial* cu celule mononucleare. Țesutul interstițial este edemațiat, cu hiperemie capilară și venoasă, hemoragii și infiltrate celulare constituite din limfocite mici și mari (imunoblaste), macrocite, histiomacrofage, eozinofile și plasmocite (fig. 16.4). Unele infiltrate mononucleare sînt prezente în capilarele și venulele peritubulare (fig. 16.5). Infiltratul celular este mai marcat în stratul intern al corticalei și perivascular. Într-un stadiu mai avansat, infiltratul limfoplasmocitar invadează tubii renali.

Leziunile vasculare sînt localizate mai ales în grosimea mediei, fiind mai severe în arterele mici. Celulele endoteliale sînt hiperplaziate, cu îngroșarea intimei prin acumularea de mucoproteine care se colorează cu albastru alcian (fig. 16.6). Celulele mononucleare aderă de endoteliu și infiltrează peretele arterial. În lumenul vaselor se evidențiază depozite de fibrină pe suprafața endoteliului sau în grosimea intimei, cu îngroșarea acesteia și reducerea lumenului vascular. Focarele de necroză fibrinoidă și depozitele de fibrină pot fi mai tîrziu înlocuite printr-un țesut conjunctiv și celule spumoase de origine miocitară. Membrana elastică internă este fragmentată și, în parte, lizată. Unele artere pot fi sediul unor tromboze obstructive cu infiltrate leucocitare intra- și transmurale.

Leziunile glomerulare constau de obicei într-o proliferare endoteliomezangială și o hipertrofie a celulelor intrinseci glomerulare, dînd aspect de îngroșare a pereților capilarelor glomerulare. Leziunile glomerulare pot avea un caracter segmentar sau global, cu hipertrofia și hiperplazia celulelor extracapilare, sugerînd în unele cazuri aspectul unor semilune epiteliale. În capilarele glomerulare se întîlnesc un număr variabil de limfocite și neutrofile. Modificări glomerulare mai severe sînt date de micro-

Scanned with OKEN Scanner

trombozele segmentare intracapilare, cu dilatarea şi hiperemia capilarelor. Tubii renali pot prezenta diferite grade de degenerare hidroprotidică a nefrocitelor şi zone de tubulorexis cu infiltrate limfoplasmocitare interepiteliale. Incluziuni proteice de resorbţie se pot observa în citoplasma nefrocitelor şi cilindri hialini endotubulari cu dilatări mai ales ale tubilor distali. În cazurile severe de rejet se produc multiple focare de necroză corticală de origine ischemică prin obstrucţie trombotică a arteriolelor şi arterelor de calibru mic.

În imunofluorescenţă s-au pus în evidenţă în pereţii capilarelor glomerulare şi în mezangiu depozite granulare de IgG, IgM, complement şi fibrină. Depozite similare au fost semnalate în pereţii arteriolari şi în membrana bazală tubulară.

În microscopia electronică se regăsesc majoritatea leziunilor descrise în microscopia optică. Celulele limfoplasmocitare şi macrofagice formează frecvent contacte între ele şi cu aderenţe endoteliale prin structuri joncţionale, care ar permite interschimburi de substanţe moleculare între celule. În vecinătatea leziunilor de tubulorexis şi a capilarelor peritubulare se văd frecvente polimorfonucleare. La nivelul venulelor şi capilarelor se recunosc depozite de fibrină pe suprafaţa endoteliului şi descuamări ale celulelor endoteliale.

Glomerulii, în cele mai multe cazuri, prezintă tumefierea celulelor endoteliomezangiale şi chiar agregate trombocitare cu microtromboze. În unele cazuri de rejet acut se pot întîlnit depozite electronodense subendoteliale, aspect caracteristic rejetului cronic. În lumenul capilarelor se găsesc resturi celulare şi hematii degenerate.

Patogeneză. În rejetul acut care apare prec oce (în două zile pînă la două spătămîni de la transplantare), mecanismul patogenetic dominant este mediat de imunitatea celulară. În rejetul acut care apare tardiv (după două pînă la şase săptămîni) intervine o combinaţie între mecanismele celulare şi umorale (Porter, 1967; Flanigan, 1984).

Tablou clinicobiologic (tabelul 16.1). Tabloul clinic este caracterizat prin febră neexplicată de alte cauze neimunologice (atelectazie, infecţia

Tabelul 16.1

Incidenţa manifestărilor clinice ale rejetului acut
(Flanigan, 1984)

Manifestarea clinică	%
Febră	80
Scăderea Cl_{Cr}	80
Oligurie şi creştere în greutate	65
Scăderea excreţiei urinare a sodiului	60
Tumefacţia şi sensibilitatea dureroasă a rinichiului	50
Hipertensiune arterială	30
Proteinurie	20
Nefropatie vasomotorie	5

plăgii, infecţie urinară etc.). Febra este în special de tip vesperal, de grad variabil, fie doar 37,5°, fie 40°C, asociată cu frisoane, precedînd rejetul cu cîteva zile. Mai apar tumefacţia şi sensibilitatea dureroasă a rinichiului

Scanned with OKEN Scanner

grefat, prăbuşirea funcţiei renale şi diminuarea semnificativă a volumului urinar. În plus există semne generale necaracteristice : stare de rău nedefinită, cu modificări ale comportamentului psihic, creştere în greutate şi apariţia de edeme. La bolnavii care iniţial au avut o funcţie renală satisfăcătoare, oliguria care traduce instalarea rejetului poate fi asociată şi cu diminuarea concentraţiei urinare a sodiului şi creşterea osmolalităţii urinare (Merrill, 1971). În mod tipic, diminuarea excreţiei orare a sodiului este mai marcată decît reducerea volumului urinar, a concentraţiei sodiului şi a *clearance*-ului creatininei. În practică este importantă urmărirea în dinamică a acestor parametri, ţinînd însă seama şi de echilibrul hidrosalin, cît şi de tratamentul diuretic eventual administrat (Flanigan, 1984). Aceste modificări pot lipsi în stadiile cronice ale rejetului sau în cazurile în care funcţia renală este deja deficitară cînd debutează rejetul. Hipertensiunea arterială poate fi asociată cu rejetul sau poate reprezenta chiar un semn premonitoriu. În timp ce alte forme de hipertensiune nu răspund de obicei la terapia corticosteroidă, hipertensiunea din rejetul acut se ameliorează odată cu răspunsul favorabil la corticoterapie.

Proteinuria este de tip neselectiv, de intensitate redusă şi dispare la tratamentul rejetului (Flanigan, 1984).

Arteriografia renală şi renografia cu hipurat radioactiv pot evidenţia variaţiile fluxului sanguin renal asociate cu rejetul acut. Ultrasonografia este considerată în prezent drept metoda cea mai bună, şi poate exclude o disfuncţie urinară sau poate confirma prezenţa unor colecţii lichidiene perirenale.

Pentru a urmări comportarea transplantului renal sînt utile o serie de investigaţii privind funcţia renală. Cea mai importantă dintre acestea este determinarea creatininei serice. Creşterea creatininemiei şi diminuarea *clearance*-ului creatininei pot fi considerate chiar drept semne premonitorii ale rejetului acut.

Monitorizarea imunologică a bolnavului căruia i s-a efectuat transplantul este obligatorie, deoarece o serie de teste imunologice umorale sau celulare pot fi utile în aprecierea evoluţiei transplantului. Dintre testele cunoscute, sînt considerate în prezent mai utile următoarele: citotoxicitatea mediată de limfocite (CML), factorul inhibitor al migraţiei (FIM), citotoxicitatea dependentă de complement (CDC), citotoxicitatea mediată celular dependentă de anticorpi (CCDA), citotoxicitatea CDC împotriva limfocitelor B, testul inhibiţiei rozetei FA (FAI) şi blastogeneza spontană (McPhaul şi colab., 1979; Carpenter şi colab., 1981). Ar putea fi utilă şi determinarea raportului dintre limfocitele T helper şi limfocitele T citotoxice sau supresoare (Taube şi colab., 1984; Carpenter, 1984).

De asemenea, poate fi utilă determinarea complexelor imune circulante, deoarece în crizele acute şi cronice de rejet apar creşteri semnificative ale concentraţiei serice medii ale complexelor imune circulante, în raport cu concentraţiile normale (Keusch şi colab., 1984).

Modificările care însoţesc rejetul interesează atît imunitatea celulară cît şi cea umorală, necesitînd determinări seriate, în dinamică. Determinarea CDC, CCDA şi cea a limfocitelor *killer* (K) pot evidenţia o activitate persistentă a anticorpilor antidonator, activitate care se corelează deseori cu dezvoltarea unei vasculite ireversibile la nivelul rinichiului transplan-

Scanned with OKEN Scanner

tat. Apariția celulelor citotoxice T circulante (celule *killer*) în sîngele periferic este mai probabil corelată cu un proces de rejet mediat celular. Alte teste pot reflecta o afectare renală nespecifică, cum sînt: excreția lizozimului și evidențierea produșilor de degradare ai fibrinei. Produșii de degradare ai fibrinei (PDF) pot fi chiar într-o oarecare relație cu mecanismul de producere al rejetului. Utilitatea testelor imunologice pentru a confirma existența unui rejet acut este unanim acceptată, dar aplicarea tratamentului precoce antirejet trebuie să se bazeze pe coroborarea acestor date cu manifestările clinicobiologice ale rejetului (Solling, 1983).

Diagnosticul de rejet este cel mai bine confirmat de puncția bioptică renală care, în același timp, aduce și informații asupra perspectivelor de răspuns terapeutic la corticosteroizi (Herbertson și colab., 1977; Kioer și Hansen, 1980).

Tratamentul rejetului acut este relativ bine standardizat, indiferent dacă rejetul s-a produs precoce sau tardiv. Au fost utilizate diferite scheme terapeutice avînd toate la bază creșterea dozelor de corticosteroizi. În prezent se recomandă administrarea masivă și intermitentă *(pulse therapy)*, de exemplu a 1 000—2 000 mg metilprednisolon în perfuzie intravenoasă lentă, efectuată în 2—3 ore, în fiecare dimineață, timp de trei zile, sau tot la 2 zile, în total 3—4 perfuzii (Flanigan, 1984), sau cu doze mai reduse (250 mg de metilprednisolon), dar cu rezultate la fel de bune (Park și colab., 1984). În cursul tratamentului cu metilprednisolon i.v. dozele de corticoizi administrate oral vor fi menținute nemodificate. După o cură de *pulse therapy*, se va continua administrarea de prednison oral în dozele de întreținere prealabile sau, eventual, ușor crescute sau se va aplica schimbul de plasmă (Rao, 1984). În cazul cînd puseele de rejet acut se repetă, această schemă se poate relua dar, în cursul primelor 6 luni, nu este indicată repetarea de mai mult de 3 ori a curei, deoarece al treilea și al patrulea episod de rejet nu răspund de obicei la corticoterapie, iar repetarea curelor masive de corticosteroizi predispune la infecții severe (Strom și colab., 1981).

A doua modalitate de tratament a rejetului acut constă în administrarea unor doze mari de prednison sau prednisolon pe cale orală (200 mg/zi) pe o durată de 3—4 zile, după care se revine la doza de întreținere sau la doze ușor crescute.

În general este de așteptat ca, în cazul unui răspuns favorabil, manifestările clinicobiologice ale rejetului acut să retrocedeze în 24—96 de ore, iar funcția renală să se amelioreze. În cazul unui rejet sever, ameliorarea funcției renale poate surveni cu o întîrziere de cîteva zile.

Cînd corticoterapia în doze mari este contraindicată (hemoragie gastrointestinală, infecție severă), se poate încerca iradierea externă a grefonului cu 150 rads la 3 zile, în doză totală de 1500 rads (Rao, 1984). Rezultatele nu par însă satisfăcătoare.

Tratamentul imunosupresor cu azatioprină este continuat nemodificat în caz de rejet acut, dozele fiind însă reduse corespunzător dacă rejetul este asociat cu scăderea filtrației glomerulare. Dacă se utilizează ciclofosfamida, nu este necesară o reducere atît de importantă a dozelor, fiindcă acest drog este mai puțin dependent de funcția renală.

c) **Rejetul cronic**

Are o importanță deosebită între complicațiile transplantării renale, reprezintă cauza cea mai frecventă a pierderii deoarece progresive a funcției renale care survine tardiv la transplantele de lungă durată.

Deteriorarea funcțională a rinichiului transplantat se instalează de obicei în mod treptat, pe o lungă perioadă de timp, care poate să dureze mai multe săptămîni, luni sau ani. Aceste perioade survin deseori după lungi intervale de funcționare bună și stabilă a rinichiului transplantat. Astfel, în primii 5 ani după transplantare, aproximativ 5% din rinichii grefați sînt pierduți prin rejet cronic (Flanigan, 1984).

Morfopatologic. Caracteristică pentru rejetul cronic este vasculopatia de transplant la care participă atît mecanisme celulare cît și umorale. Rejetul cronic este reprezentat inițial de afectarea arterelor intrarenale. Intimaeste îngroșată cu depozite de fibrină pe suprafața endoteliului și în grosimea intimei (ca în rejetul acut). Peretele arterial este infiltrat cu mononucleare, fibre de colagen și fibromiocite. În cazurile de rejet de lungă durată (după luni sau ani) apare o marcată îngroșare fibroasă a intimei. Lumenul arterelor afectate este redus sau complet obstruat prin trombi (fig. 16.7, A) sau prin îngroșarea intimei (fig. 16.7 B). Obstrucția arteriolară duce la infarcte ischemice și la fibroze difuze, rinichiul transplantat avînd o suprafață neregulată. În grosimea intimei se pot găsi celule spumoase cu un conținut lipidic și depozite de calciu (fig. 16.8). Membrana elastică internă este fragmentată și prezintă un aspect de dedublare. Media este atrofiată și fibrozată, iar adventicea este adesea îngroșată. În unele artere pot să mai persiste modificările unui puseu acut de rejet cu focare de necroză, infiltrat de polimorfonucleare și exsudat fibrinos (fig. 16.9). Leziunile interstițiale se caracterizează prin fibroză, celule spumoase interstițiale (fig. 16.10, *b*) și infiltrat cu mononucleare (fig. 16.10, *a*) Tubii prezintă diferite grade de atrofie (fig. 16.11). Glomerulii sînt sediul unor îngroșări difuze ale pereților, membranelor bazale și mezangiului (fig. 16.12).

În imunofluorescență s-au pus în evidență depozite granulare de IgG, IgM, și C_3 și fibrină în intima arterelor și membrana bazală glomerulară, ca și anticorpii antimembrană bazală tubulară (McCluskey, 1983).

La microscopul electronic se remarcă o îngroșare difuză a intimei arteriale, prin proliferarea cu fibromiocite. Glomerulii sînt sediul unei ischemii cronice cu îngroșarea mezangiului prin depozite de material membranoid. De asemenea, se remarcă depozite electronodense subendoteliale, cu structuri fibrilare, vestigii ale filamentelor de fibrină și a unor constituenți citoplasmatici. În unii glomeruli se evidențiază fisuri ale membranei bazale capilare și scleroze segmentare.

Patogeneză. În rejetul tardiv intervin, cu intensitate variată, atît mecanismul umoral cît și cel celular al răspunsului imunologic (Busch și colab., 1977).

Tabloul clinicobiologic are manifestări reduse, deseori fiind limitat doar la creșterea progresivă și ireversibilă a nivelului creatininei serice, în absența unor simptome sau modificări obiective evidențiabile sau caracteristice. Poate însă surveni uneori hipertensiunea arterială.

Scanned with OKEN Scanner

În cursul evoluției tardive a transplantării renale se poate dezvolta și un rejet acut tardiv de tip celular care, de obicei apare la întreruperea tratamentului imunosupresor, dar poate surveni în absența oricărui factor precipitant (Strom și colab., 1981).

Tratament. În general terapia rejetului cronic (tardiv) este nesatisfăcătoare. Date recente sugerează însă că rejetul tardiv poate fi uneori reversibil, deseori chiar pentru perioade mai lungi, în urma aplicării corticoterapiei masive de scurtă durată (*pulse therapy*). Această modalitate de tratament pare să aibă mai mult succes dacă rejetul are o durată relativ scurtă, la pacienți care au avut pînă atunci un transplant renal cu funcție bună. De asemenea, perspectiva unui rezultat terapeutic favorabil este mai bună dacă tabloul histologic prezintă o reacție predominant celulară sau un tablou de rejet cu reacție acută mixtă celulară și umorală, fără semne de fibroză interstițială sau leziuni glomerulare importante. Dimpotrivă, răspunsul terapeutic este de obicei nesatisfăcător la bolnavii al căror rinichi transplantat se deteriorează progresiv în cursul unei perioade prelungite. Cînd ClC_r diminuează sub 15 ml/min este indicată aplicarea dializei cronice, iar ulterior se poate indica o nouă transplantare renală (Rao, 1984).

Indiferent de forma clinică *tratamentul preventiv* al rejetului este esențial în practica transplantării renale. Tratamentul preventiv al rejetului se bazează pe imunosupresia nespecifică constînd în administrarea permanentă de imunosupresoare (azatioprină sau ciclofosfamidă), asociate întotdeauna cu corticosteroizi.

Există însă o serie de posibilități practice de a acționa în sensul prevenirii rejetului :

— depistarea anticorpilor citotoxici la primitorul potențial, înainte de transplantare (Williams și colab., 1980);

— pregătirea corectă a primitorului potențial, inclusiv prin transfuzare prealabilă;

— alegerea celui mai potrivit donator, în funcție de compatibilitatea HLA;

— efectuarea unui *cross-match* (reacție încrucișată) între serul primitorului și limfocitele T și B ale donatorului, *cross-match*-ul pozitiv fiind o contraindicație absolută pentru transplantare;

— prelevarea și conservarea corectă a rinichiului donatorului, precum și folosirea unei tehnici chirurgicale adecvate de transplantare;

— tratament imunosupresor postoperator modern;

— utilizarea globulinei antilimfocitare (ALG)* sau antitimocitare (ATG)** (Fradet și colab., 1982; Opelz, 1984).

Tratamentul preventiv medicamentos se bazează, în majoritatea centrelor de transplantare renală, pe administrarea de azatioprină (Imuran) asociată în diverse scheme cu corticosteroizi.

Doza inițială de *azatioprină* este de 3—5 mg/kg. Administrarea se începe imediat înaintea intervenției sau în momentul transplantării. Această doză este de obicei redusă în cursul primelor 6—8 săptămîni pînă

* ALG = *Anti-Lymphocytic Globulin*; ** ATG = *Anti-Thymocytic Globulin*

la o doză de întreţinere de 1,0—2,5 mg/kg/zi, doza de întreţinere fiind continuată pe timp nelimitat. În locul azatioprinei, se poate utiliza ciclofosfamida (Endoxan, Cytoxan), la bolnavii cu afecţiuni hepatice sau hipersensibilizare la azatioprină (Rao, 1984).

Corticosteroizii se administrează în general într-o doză iniţială de 1—2 mg/kg/zi sub formă de Prednison sau preparate echivalente, timp de 2—3 săptămîni, fie în doze divizate, fie în doză mică administrată dimineaţa. Dozele sînt apoi diminuate, în mod treptat, în cursul următoarelor 3 luni, pînă la o doză de întreţinere de 10—15 mg/zi (McGeown 1980).

În multe centre, s-a încercat administrarea unor doze iniţiale mai mici de corticosteroizi (0,5 mg/kg/zi), fără să se constate o creştere a incidenţei episoadelor de rejet acut precoce.

În ceea ce priveşte administrarea preventivă de *globulină antilimfocitară* (ALG), aceasta este discutabilă, efectele favorabile fiind oarecum diminuate de creşterea frecvenţei complicaţiilor infecţioase. ALG poate să fie indicată profilactic, mai ales la pacienţii la care se evidenţiază înainte de transplantare o puternică reacţie de hipersensibilitate întîrziată. În tratamentul crizei de rejet odată instalat, administrarea de ALG are un beneficiu limitat.

Ca adjuvante ale tratamentului imunosupresiv se administrează uneori anticoagulante şi/sau inhibitori ai agregării plachetare (Dipiridamol, Ciproheptadină, Sulfinpirazonă), dar rezultatele sînt controversate (Flanigan, 1984).

În prezent în mai multe centre de transplant se obţin rezultate favorabile prin administrarea de *ciclosporină* A, un derivat polipeptidic al metabolismului fungic, care exercită un efect inhibitor foarte specific asupra limfocitelor T, modificînd echilibrul între cele două subpopulaţii de celule T (*helper* şi supresoare). Este probabil că ciclosporina A va înlocui azatioprina şi corticosteroizii în prevenirea rejetului (Flanigan, 1984; Rao, 1984).

Ciclosporina se utilizează şi singură, dar de obicei în asociere cu doze mici de prednison, însă nu se asociază cu alţi agenţi imunosupresori. Calea de administrare este orală (în soluţie) sau intravenoasă (Hoyer şi colab., 1984). Ciclosporina se administrează în doze de 17,5 mg/ în prima lună, 15 mg/kg în a 2-a şi respectiv 12,5 mg/kg în luna a treia, trecînd apoi la terapia imunosupresivă convenţională (Morris şi colab., 1983). Alţi autori recomandă administrarea mai prelungită a ciclosporinei (Merion şi colab., 1984).

Observaţiile preliminare arată că imunosupresia profilactică cu ciclosporină reduce incidenţa episoadelor clinice de rejet. Ciclosporina poate fi utilizată de asemenea şi în tratamentul rejetului cronic la pacienţi trataţi în prealabil cu alţi agenţi imunosupresori. Spre deosebire de tratamentul „clasic" cu corticosteroizi şi imunosupresoare, ciclosporina nu măreşte în mod semnificativ riscul de infecţie (Beveridge, 1983; Merion şi colab., 1984).

În aplicarea tratamentului trebuie însă ţinut seama de riscul nefrotoxicităţii care se constată la 25% din transplantările renale tratate cu ciclosporină şi care se traduce în primul rînd prin persistenţa sau creşterea

ureei şi creatininei sanguine. Creşterea azotemiei poate sugera un episod de rejet, dar de obicei cedează la diminuarea dozelor de ciclosporină. În cazul cînd se confirmă un episod sever de rejet care nu răspunde la diminuarea dozelor se recomandă trecerea la alt tratament imunosupresiv şi în nici un caz creşterea dozelor de ciclosporină (Rao, 1984; Merion şi colab., 1984).

Un alt efect advers este hepatotoxicitatea, manifestată prin creşterea transaminazelor şi hiperbilirubinemie, constatată în 4% din cazurile de transplantare renală şi care răspunde de obicei la diminuarea posologiei.

Există şi posibilitatea apariţiei unor limfoame maligne, care se pare că regresează la întreruperea administrării ciclosporinei. Pentru evitarea nefro- şi hepatotoxicităţii, este indicată monitorizarea repetată a concentraţiei serice a drogului, precum şi determinarea repetată a ureei, creatininei serice, bilirubinei şi enzimelor hepatice (Calne şi colab., 1981; Starzl şi colab., 1981; Ferguson şi colab., 1982; Rao, 1984; Beveridge, 1983).

B. LEZIUNILE GLOMERULARE ALE GREFONULUI RENAL

Între complicaţiile rinichiului transplantat, leziunile glomerulare au o importanţă deosebită, în primul rînd prin frecvenţa lor, evaluată la 40–50% din cazuri (Starzl şi colab., 1970, 1981; Rao, 1984). Leziunile glomerulare ale transplantului renal sînt de natură foarte variată: glomerulonefrita recidivantă; glomerulonefrita *de novo*; glomerulonefrita de rejet; nefropatia glomerulară prezentă în rinichiul donatorului Cameron şi Turner, 1977; Hamburger şi colab., 1978).

a) Glomerulonefrita recidivantă

În cazul cînd în rinichiul transplantat se dezvoltă leziuni glomerulare care sînt similare celor pe care rinichiul primitorului (rinichiul „nativ") le-a prezentat înainte de intervenţie, se consideră că este vorba despre o glomerulonefrită recidivantă.

Incidenţa generală a transmiterii bolii originare a pacientului la grefon este apreciată la 17,5% (Hamburger şi colab., 1978). Incidenţa este relativ redusă, iar în multe cazuri glomerulopatia recidivantă este bine tolerată şi nu ameninţă soarta grefonului.

Intervalul de latenţă dintre transplantarea renală şi apariţia semnelor clinice manifeste de glomerulonefrită recidivantă este foarte variabil, fiind de la o zi pînă la şase ani de la transplantare (Glassock şi colab., 1968).

Patogeneză. Atît datele experimentale cît şi cele constatate la pacienţii cu glomerulonefrită recidivantă arată că patogeneza acestor nefropatii este legată de persistenţa factorilor nefritogeni după transplantarea renală, care pot afecta rinichiul transplantat (McPhaul şi colab., 1973).

Tabloul clinicobiologic ca şi cel morfopatologic sînt întotdeauna similare cu cele ale rinichiului nativ.

În cazul în care glomerulonefrita recidivantă se instalează într-un interval scurt de la transplantare, manifestarea clinică inițială poate fi apariția bruscă a oliguriei, în timp ce, în alte cazuri, manifestările principale sînt proteinuria persistentă, asociată de obicei cu hematurie și cilindri hematici.

Uneori se poate instala un sindrom nefrotic care poate indica o glomerulonefrită recidivantă doar în cazul în care se dezvoltă imediat după transplantare (Cheigh și colab., 1974).

Glomerulonefrita recidivantă apare cel mai frecvent cînd leziunea renală originară a fost una din formele de glomerulonefrită proliferativă difuză.

Glomerulonefrita recidivantă implică numeroase **dificultăți diagnostice :**

• ea trebuie diferențiată de rejetul cronic care produce de obicei leziuni vasculare severe, asociate frecvent cu modificări glomerulare și aproape constant cu o nefropatie interstițială, dar uneori poate fi greu de deosebit o glomerulonefrită de rejet de alte forme de nefropatie glomerulară (McPhaul și colab., 1973 ; Peterson și colab., 1975 ; Mathew și colab., 1975 ; Cameron și Turner, 1977 ; Hamburger și colab., 1978) ;

• este de asemenea posibil ca starea nefritogenă cronică să ducă la o glomerulopatie al cărui tablou morfologic să nu mai fie similar cu cel anterior transplantării. Aceasta se datorează faptului că imunosupresia poate altera răspunsul umoral de anticorpi față de antigenul declanșant, modificîndu-se astfel caracteristicile bolii originare prin complexe imune ;

• de asemenea apar dificultăți diagnostice legate de aspectul anatomoclinic al glomerulonefritei recidivante :

— sindrom nefrotic cu leziuni minime care apare în rinichiul transplantat la pacienți la care nefropatia inițială (cu leziuni minime) a progresat spre leziuni glomerulare de hialinoză segmentară și focală cu insuficiența renală ;

— leziuni tipice de nefropatie cu IgA ;

— glomerulonefrită rapid progresivă ; glomerulonefrită membranoproliferativă cu depozite electronodense ; glomerulonefrită membranoasă ;

— nefropatie diabetică ; nefropatie lupică ; amiloidoză renală ; sindrom hemolitic uremic ;

— purpură Schönlein-Henoch (Leumann și colab., 1980 ; Yakub și colab., 1981 ; Axelsen și colab., 1984 ; Honkanen și colab., 1984 ; Rao 1984 ș.a.).

În cazul *glomerulosclerozei segmentare și focale*, incidența este apreciată între 15 și 40 % la bolnavii cu transplant care au prezentat anterior nefropatie glomerulară cu leziuni minime sau forma cu hialinoză segmentară și focală (Cameron și Turner, 1977 ; Hamburger și colab., 1978 ; Leumann și colab., 1980). În această formă anatomoclinică, poate surveni un sindrom nefrotic corticorezistent chiar la cîteva ore de la transplantare. Mai frecvent însă, această formă de glomerulopatie recidivantă are manifestări mai puțin importante și numai în rare cazuri se produce o pierdere rapidă a grefonului.

Nefropatia cu IgA recidivează morfologic la aproximativ 50% din cei cu transplant care au prezentat anterior această nefropatie (Mathew și colab., 1975; Berger și colab., 1975; Hamburger și colab., 1978). Glomerulopatia recidivantă cu IgA evoluează de obicei deosebit de favorabil.

Glomerulonefrita rapid progresivă poate de asemenea recidiva însă în cazuri mai rare (Wilson și Dixon, 1973). În majoritatea cazurilor, biopsia rinichiului transplantat relevă un tablou tipic de glomerulonefrită cu proliferare extracapilară, formare de semilune și depuneri liniare de IgG, dar semnele clinice caracteristice apar în mai puțin de 50% din cazurile confirmate histologic (Cameron și Turner, 1977).

Glomerulonefrita membranoproliferativă de tip I are o incidență crescută (Berthoux și colab., 1975; Cameron și Turner, 1977). Această formă anatomoclinică este greu de deosebit de glomerulonefrita de rejet cu care este foarte asemănătoare. Cu toată incidența sa ridicată, această formă de glomerulonefrită recidivantă este asociată cu manifestări clinice mai puțin importante și nu duce în mod obligatoriu la pierderea grefonului.

Tratamentul glomerulonefritei recidivante este destul de bine codificat.

Deoarece, în majoritatea cazurilor de glomerulonefrită recidivantă, grefonul continuă să funcționeze perioade îndelungate de timp, pacienții care prezintă insuficiența renală terminală cauzată de una din nefropatiile glomerulare menționate nu trebuie categoric excluși de la transplantare (Rao, 1984).

Îndepărtarea rinichilor nativi nu împiedică dezvoltarea glomerulonefritei recidivante. S-a sugerat aplicarea terapiei imunosupresoare (Hamburger și colab., 1978). De asemenea s-a recomandat ca înainte de transplantare pacienții cu glomerulopatie să fie supuși în mod obligatoriu unei perioade de hemodializă pentru a favoriza îndepărtarea *stării nefritogenice*. S-a relatat într-adevăr că glomerulonefrita recidivantă este mai frecventă la bolnavii cu transplant care nu au fost anterior hemodializați.

b) **Glomerulonefrita** de novo

Reprezintă o complicație rară a rinichiului transplantat, survenind la bolnavi care au avut alte tipuri de nefropatie în rinichii lor nativi. Sînt semnalate unele cazuri de tipul glomerulopatiei prin anticorpi antimembrană bazală glomerulară sau prin complexe imune (Busch și colab., 1971, 1977; Turner și colab., 1976; Strom și colab., 1981). În unele cazuri, pare să fie implicat tratamentul cu globulină antilimfocitară heterologă.

Glomerulonefrita *de novo* se poate prezenta ca un *sindrom nefrotic* fără modificări histologice vizibile în microscopia optică, dar corticorezistent (McLeish și colab., 1980; Starzl și colab., 1981), sau ca o glomerulonefrită membranoasă (Steinmuller și colab., 1978; Dische și colab., 1981).

După o perioadă funcțională lungă, rinichiul transplantat poate dezvolta o *glomerulopatie* și/sau o *vasculopatie cronică* de transplant, chiar în absența unor episoade de rejet. Modificările glomerulare sînt severe și asociate cu anomalii în permeabilitatea glomerulară. Leziunile glomerulare afectează atît componentele celulare, cît și membrana bazală capilară. Hipercelularitatea dată de proliferarea celulelor endoteliomezangiale

îmbracă un caracter focal-segmentar sau difuz. Semilunele epiteliale sînt rare și interesează numai un număr limitat de glomeruli. Spațiul mezangial este lărgit, cu un spor de matrice PAS-pozitivă. Membrana bazală a capilarelor periferice este îngroșată cu depozite eozinofile omogene subepiteliale. Unii glomeruli merg către scleroză parțială sau totală. Eterogenitatea leziunilor glomerulare face dificilă încadrarea acestui tip de nefropatie cronică în grupul glomerulonefritelor cronice cunoscute.

Alte structuri ale parenchimului renal (vase, tubi, interstițiu) sînt interesate în grade diferite. Arterele intrarenale prezintă îngroșări ale intimei, iar interstițiul este sediul unei fibroze difuze cu infiltrat limfocitar. Tubii sînt atrofiați cu leziuni de degenerescență grasă a nefrocitelor.

În imunofluorescență se pun în evidență imunodepozite granulare de IgG, IgM, complement și fibrinogen, în pereții capilarelor glomerulare și în mezangiu.

În microscopie electronică se remarcă o lărgire a mezangiului, cu depozite anormale de material electronodens în poziție subendotelială, realizînd aspectul unei glomerulonefrite membrano-proliferative. Depozite dense cu o structură fin granulară se mai pot întîlni în mezangiu, intramembranos și subepitelial. În peretele arterial și în grosimea intimei apar depozite bogate de material electronodens. De asemenea în membrana bazală tubulară și între aceasta și capilarele interstițiale.

c) **Glomerulonefrita de rejet**

În cadrul procesului de rejet care se produce în caz de alogrefe renale, pot surveni și leziuni glomerulare, în timp ce acestea nu se observă în cazul rejetului apărut la izogrefe.

Aceste leziuni glomerulare reprezintă cea mai frecventă formă de glomerulopatie posttransplant. Incidența sa este în relație inversă cu gradul de histocompatibilitate HLA și survine la fel de frecvent la pacienți care în prealabil prezentau o glomerulopatie sau o altă nefropatie (Peterson și colab., 1975; Mathew și colab., 1975).

Tabloul clinicobiologic se caracterizează prin hematurie microscopică, proteinurie persistentă și uneori sindrom nefrotic. De obicei, dar nu în toate cazurile, se produce o deteriorare lentă a funcției transplantului (Hamburger și colab., 1978).

Glomerulopatia de rejet nu beneficiază de o terapie specifică.

C. NEFROPATIA OBSTRUCTIVĂ A GREFONULUI RENAL

Complicațiile urologice au o incidență de aproximativ 15% la bolnavii cu transplant. Importanța lor este legată mai ales de mortalitatea ridicată a bolnavilor care fac astfel de complicații și care este apreciată la 30% (Weil și colab., 1971).

Cel mai deseori aceste complicații sînt reprezentate de obstrucția mecanică a ureterului rinichiului transplantat sau de fistula urinară de la nivelul anastomozei ureterovezicale. Aceste complicații survin fie precoce,

fie tardiv în cursul perioadei postoperatorii. De cele mai multe ori, se însoțesc de diminuarea bruscă a volumului urinar, iar ulterior pot fi cauza prăbușirii funcției renale.

Obstrucția mecanică se poate datora unui cheag sanguin la nivelul ureterului sau vezicii și, mai rar, unei papile necrozate în cadrul unui rejet accelerat prin mecanism umoral.

Obstrucția ureterovezicală acută poate fi datorată tumefacției sau infarctului extremității ureterului, edemului peretelui vezicii care comprimă ureterul intramural sau, mai rar, unei compresiuni ureterale prin cordonul spermatic.

O obstrucție ureterală progresivă în apropierea ureteroneocistostomiei poate surveni la mai multe luni după transplantare, manifestîndu-se doar prin deteriorarea lentă a funcției renale. Această complicație trebuie diferențiată de rejetul cronic cu ajutorul urografiei i.v. cu tomografie sau cu ajutorul ultrasonografiei. Obstrucția ureterului distal se poate datora unor fenomene imunologice locale sau proceselor de fibroză cicatricială a vezicii sau, mai rar, poate fi de cauză neurogenă.

Stabilirea rapidă a diagnosticului are o importanță esențială deoarece persistența obstrucției se poate complica cu hidronefroză și septicemie. Cel mai eficace procedeu diagnostic este ultrasonografia care poate evidenția chiar o dilatație minimă a bazinetului renal, precum și colecții extrarenale de urină avînd un diametru de doi sau mai mulți centimetri. Se recomandă chiar efectuarea repetată de ultrasonograme în perioada postoperatorie, o ultrasonogramă anormală justificînd explorarea chirurgicală chiar la bolnavi asimptomatici.

Urografia i.v. asociată cu tomografia este indicată la toți bolnavii cu creatininemie sub 2 mg% în cursul primei săptămîni după efectuarea transplantului. Studiile renografice cu radioizotopi (I^{131} hipurat) sînt utile pentru evidențierea obstrucțiilor parțiale. S-a recomandat la unele cazuri și efectuarea radioiod-scanografiei.

Tratamentul nefropatiei obstructive a rinichiului transplantat necesită intervenție chirurgicală de urgență pentru îndepărtarea obstacolului.

D. INFECȚIA TRACTULUI URINAR DUPĂ TRANSPLANTARE RENALĂ

Infecția urinară după transplantarea renală este cea mai frecventă complicație bacteriană care apare la bolnavii cu transplant, ea survenind la 85% din pacienți (Eickhoff și colab., 1972; Rao, 1984). În ultimii ani, însă, incidența infecției urinare a diminuat considerabil (Tilney și colab., 1974).

Infecția bacteriană se poate generaliza, reprezentînd cauza a cel puțin 50% din toate septicemiile posttransplant (Anderson și colab., 1973). Germenii cauzali sînt cel mai deseori bacili gram-negativi și, mai rar, coci gram-pozitivi.

Scanned with OKEN Scanner

fie tardiv în cursul perioadei postoperatorii. De cele mai multe ori, se însoţesc de diminuarea bruscă a volumului urinar, iar ulterior pot fi cauza prăbuşirii funcţiei renale.

Obstrucţia mecanică se poate datora unui cheag sanguin la nivelul ureterului sau vezicii şi, mai rar, unei papile necrozate în cadrul unui rejet accelerat prin mecanism umoral.

Obstrucţia ureterovezicală acută poate fi datorată tumefacţiei sau infarctului extremităţii ureterului, edemului peretelui vezicii care comprimă ureterul intramural sau, mai rar, unei compresiuni ureterale prin cordonul spermatic.

O obstrucţie ureterală progresivă în apropierea ureteroneocistostomiei poate surveni la mai multe luni după transplantare, manifestîndu-se doar prin deteriorarea lentă a funcţiei renale. Această complicaţie trebuie diferenţiată de rejetul cronic cu ajutorul urografiei i.v. cu tomografie sau cu ajutorul ultrasonografiei. Obstrucţia ureterului distal se poate datora unor fenomene imunologice locale sau proceselor de fibroză cicatricială a vezicii sau, mai rar, poate fi de cauză neurogenă.

Stabilirea rapidă a diagnosticului are o importanţă esenţială deoarece persistenţa obstrucţiei se poate complica cu hidronefroză şi septicemie. Cel mai eficace procedeu diagnostic este ultrasonografia care poate evidenţia chiar o dilataţie minimă a bazinetului renal, precum şi colecţii extrarenale de urină avînd un diametru de doi sau mai mulţi centimetri. Se recomandă chiar efectuarea repetată de ultrasonograme în perioada postoperatorie, o ultrasonogramă anormală justificînd explorarea chirurgicală chiar la bolnavi asimptomatici.

Urografia i.v. asociată cu tomografia este indicată la toţi bolnavii cu creatininemie sub 2 mg% în cursul primei săptămîni după efectuarea transplantului. Studiile renografice cu radioizotopi (I^{131} hipurat) sînt utile pentru evidenţierea obstrucţiilor parţiale. S-a recomandat la unele cazuri şi efectuarea radioiod-scanografiei.

Tratamentul nefropatiei obstructive a rinichiului transplantat necesită intervenţie chirurgicală de urgenţă pentru îndepărtarea obstacolului.

D. INFECŢIA TRACTULUI URINAR DUPĂ TRANSPLANTARE RENALĂ

Infecţia urinară după transplantarea renală este cea mai frecventă complicaţie bacteriană care apare la bolnavii cu transplant, ea survenind la 85% din pacienţi (Eickhoff şi colab., 1972; Rao, 1984). În ultimii ani, însă, incidenţa infecţiei urinare a diminuat considerabil (Tilney şi colab., 1974).

Infecţia bacteriană se poate generaliza, reprezentînd cauza a cel puţin 50% din toate septicemiile posttransplant (Anderson şi colab., 1973). Germenii cauzali sînt cel mai deseori bacili gram-negativi şi, mai rar, coci gram-pozitivi.

Cauzele renale ale bacteriemiei sînt de regulă fistulele urinare, abcesele perirenale şi pielonefrita rinichiului transplantat secundară nefropatiei obstructive. În plus, bacteriemia mai poate fi determinată de infecţii ale plăgii, infecţii ale locului de acces vascular, bronhopneumonie şi perforaţia gastrointestinală.

Testul evidenţierii bacteriilor urinare acoperite de anticorpi a fost utilizat pentru diferenţierea infecţiei tractului urinar de cea a tractului superior (Rubin şi colab., 1978). Majoritatea episoadelor de bacteriemie la bolnavii cu transplant renal sînt asociate cu prezenţa bacteriilor acoperite de anticorpi.

Tratamentul constă în terapia antimicrobiană adecvată, cu excluderea antibioticelor nefrotoxice, pe o durată de 3—6 săptămîni, sau printr-o terapie antibiotică prelungită.

E. STENOZA ARTERIALĂ A TRANSPLANTULUI RENAL

În cadrul aterosclerozei generalizate care apare cu incidenţă crescută după transplant, pot surveni şi complicaţii renale legate mai ales de hipertensiunea arterială şi stenoza arterelor transplantului.

Stenoza arterială a transplantului are o incidenţă generală încă neprecizată. La bolnavii la care s-a efectuat arteriografia în cazul în care hipertensiunea arterială nu a răspuns favorabil la tratament, stenoza arterei transplantului a avut o incidenţă de pînă la 30% (Morris şi colab., 1971). Cercetări mai recente au arătat însă că stenoza arterială a fost supraestimată fiind confirmată numai în 6% din cazuri (Ritz şi colab., 1984).

Patogeneza stenozei care se produce la nivelul liniilor de sutură arterială poate fi explicată prin afectarea aterosclerotică a arterei hipogastrice sau iliace externe sau stenoza care se produce distal de locul anastomozei. Au fost implicaţi de asemenea factori hemodinamici (turbulenţa creată de angulaţia sau cudura dintre artera rinichiului donatorului şi artera primitorului). Angulaţia poate fi cauzată de tracţiunea dintre arteră şi structurile adiacente produsă de aderenţe fibroase sau de lungimea excesivă a segmentului arteră hipogastrică arteră renală. Stenoza segmentară poate fi de asemenea datorată fibrozei subintimale şi proliferării intimei.

Tratamentul stenozei arteriale a transplantului este chirurgical şi cu toate dificultăţile tehnice poate da rezultate satisfăcătoare.

F. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ DUPĂ TRANSPLANTARE RENALĂ

În afară de stenoza arterială a transplantului, hipertensiunea arterială întîlnită frecvent la bolnavii transplantaţi poate fi cauzată în primul rînd de persistenţa rinichilor proprii bolnavi şi activitatea endocrină a acestora (Van Ypersele de Strihou şi colab., 1982; Khoury şi colab.,

1983), de rejetul acut și cronic și într-o oarecare măsură de hipercalcemie și tratamentul cu corticosteroizi (Pasternack și colab., 1970; Cohen, 1973; Bennett și colab., 1974; Ritz și colab., 1984). Etiologia hipertensiunii arteriale după transplantarea renală este însă variată (tabelul 16.2).

Este probabil că prezența hipertensiunii arteriale contribuie considerabil la dezvoltarea bolii aterosclerotice accelerate poate chiar mai mult decît metabolismul lipidic anormal precum și, în parte, la deteriorarea funcției renale a acestor pacienți (Cohen, 1973; Van Ypersele de Stirhou și colab., 1982; Ritz și colab., 1984).

Tabelul 16.2

Etiologia hipertensiunii arteriale după transplantarea renală

(modificat după Ingelfinger și colab., 1981; Weidmann și Keusch, 1984; Ritz și colab., 1984)

Compresiune extrinsecă a arterei renale
Fistulă arteriovenoasă a rinichiului transplantat
Necroză tubulară acută a grefonului
Glomerulonefrita recidivantă sau *de novo*
Hipertensiune arterială esențială preexistentă dată de rinichiul donatorului
Obstrucție ureterală

În afară de combaterea factorilor etiologici, hipertensiunea arterială a bolnavilor cu transplant poate fi ameliorată medicamentos sau chiar vindecată prin nefrectomie bilaterală. Rinichii nativi afectați pot deseori să activeze sistemul renină-angiotensină, iar nefrectomia pretransplant este asociată cu ameliorarea supraviețuirii bolnavilor care au primit grefon de la cadavru.

Tratamentul medical se bazează în primul rînd pe controlul echilibrului sodiului și volumului lichidian. Este necesară o restrîngere dietetică a sodiului, mai ales la pacienții cu deficit funcțional renal, în jur de 1 g/24 de ore și restricție lichidiană corespunzătoare (volumul urinar + 500 ml lichide/zi) în cursul perioadelor de oligurie. De obicei este necesară și administrarea unui diuretic și a drogurilor antihipertensive care se recomandă în hipertensiunea arterială. Nu se vor administra diuretice tiazidice (preferîndu-se Furosemidul) și nici rezerpina (care implică riscul depresiei psihice și a hemoragiei gastrointestinale, favorizate de aplicarea corticoterapiei). În cazul cînd hipertensiunea pare să fie în relație cu corticoterapia masivă se recomandă administrarea corticosteroizilor în schema alternativă, tot la 2 zile (Weidmann și Keusch, 1984).

Aproximativ 75% din cazuri răspund la tratamentul cu diuretice, betablocante și vasodilatatoare. Cazurilor care nu răspund la această schemă de tratament li se poate recomanda Minoxidilul sau Captoprilul în combinație cu diuretice de ansă în doze mari. S-a observat însă uneori o creștere a concentrației serice a creatininei, atît după Captopril cît și după Minoxidil (Ritz și colab., 1984).

Bibliografie

ANDERSON R. J., SCHAFER L. A., OLIN D. B., EICKHOFF T. C., *Septicemia in renal transplant patients*, Arch. Surg., 1973, *106*, 692.

AXELSEN R. A., SEYMOUR A. E., MATHEW T. H., FISHER G., CANNY A., PASCOE V., *Recurrent focal glomerulosclerosis in renal transplants*, Clin. Nephrol., 1984, *21*, 110.

BELZER F. O., SALVATIERRA C., *Renal transplantation: Organ procurement, preservation and surgical management*, în: *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1976, p. 1796.

BENNETT W. M., MC DONALD W. J., LAWSON R. C., PORTER J. A., *Posttransplant hypertension. Studies of cortical blood flow and the renal pressor system*, Kidney Int., 1974, *6*, 99.

BERGER J., YANEVA H., NABARRA B., BARBANEL C., *Reccurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation*, Kidney Int., 1975, *7*, 232.

BEVERIDGE T., *Cyclosporin A. An evaluation of clinical results*, Transplant Proc., 1983, *15*, 433.

BRUN C., OLSEN S., *Atlas of Renal Biopsy*, Munksgaard — W. B. Saunders, Copenhagen-Philadelphia, 1981, p. 200.

BUSCH G. J., BIRTCH A. C., LUKE P. Jr., KOBAYASHI K., GALVANER E. G., CARPENTER C. B., *Human renal allografts. Glomerular deposits of immunoglobulins*, Pathol., 1971, *2*, 299.

BUSCH G. J., SCHAMBERG J. F., MORETZ R. C., STROM T. B., TILNEY N. L., CARPENTER C. B., *Four patterns of human renal allograft rejection*, Transplant. Proc., 1977, *9*, 37.

BUTT K. M. H., ARSHAD A. G., HONG J. H., EMMETT L., PARSA I., ADAMSONS R. J., FRIEDMAN E. A., *Brighter outlook for kidney transplantation*, în: *Prevention of Kidney Disease and Long-Term Survival* (Avram M. M., ed.), Plenum Medical Book Co., New York, 1982, p. 291.

CALNE R. Y. şi colab., *Cyclosporin-A in clinical organ grafting*, Transplant. Proc., 1981, *13*, 349.

CAMERON J. S., TURNER D. R., *Recurrent glomerulonephritis in allografted kidneys*, Clin. Nephrol., 1977, *7*, 47.

CARPENTER C. P., STROM T. B., GAROVOY M. R., *Renal transplantation: Immunobiology*, în: *The Kidney* (Brenner B. M., Rector F. C., eds.), 2nd ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 2544.

CARPENTER C. B., *Immunology and genetics of transplantation*, în: *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock R. J., eds.), vol. 2, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 93.

CATTO G. R. D., MC LEOD A. M., *Renal transplantation*, în: *Recent Advances in Renal Medicine*, vol. 2 (Jones N. F., Peters D. K., eds.), Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1982, p. 55.

CHEIGH J. S., STENZEL K. H., SUSIN M., RUBIN A. L., RIGGIO R. R., WHITSELL J. C., *Kidney transplant nephrotic syndrome*, Amer. J. Med., 1974, *56*, 730.

COHEN S. L., *Hypertension in renal transplant recipients. Role of renal bilateral nephrectomy*, Brit. Med. J., 1973, *3*, 78.

CROSNIER J., DESCAMPES B., KREIS H., *La transplantation rénale*, în: *Néphrologie* (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J.-P., eds.), Flammarion, Paris, 1980, p. 1307.

DISCHE F. E., HERBERTSON B. M., MELCHER D. H., MORLEY A. R., *Membranous glomerulonephritis in transplant kidneys: recurrent or de novo disease in four patients*, Clin. Nephrol., 1981, *15*, 154.

EICKHOFF T. C., OLIN D. B., ANDERSON R. J., SCHAFER L. A., *Current problems and approaches to diagnosis of infection in renal transplant recipients*, Transplant. Proc., 1972, *4*, 693.

FERGUSON R. M. şi colab., *Cyclosporin A in renal transplantation: A prospective randomised trial*, Surgery, 1982, *92*, 175.

FLANIGAN W. J., *Clinical manifestations and management of renal allograft rejection*, în: *Textbook of Nephrology* (Massry S. G., Glassock J. R., eds.), vol. 2, Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, p. 918.

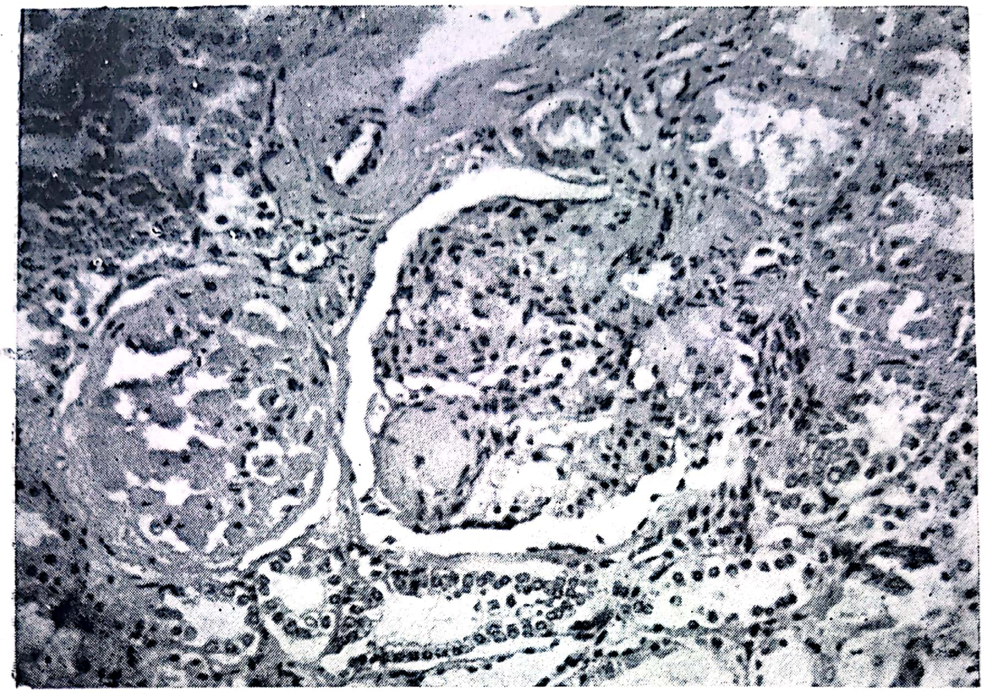


Fig. 1.1. — Glomeruloscleroză diabetică. Leziuni nodulare glomerulare. Se observă un glomerul cu hialinizare completă a ghemului capilar glomerular.

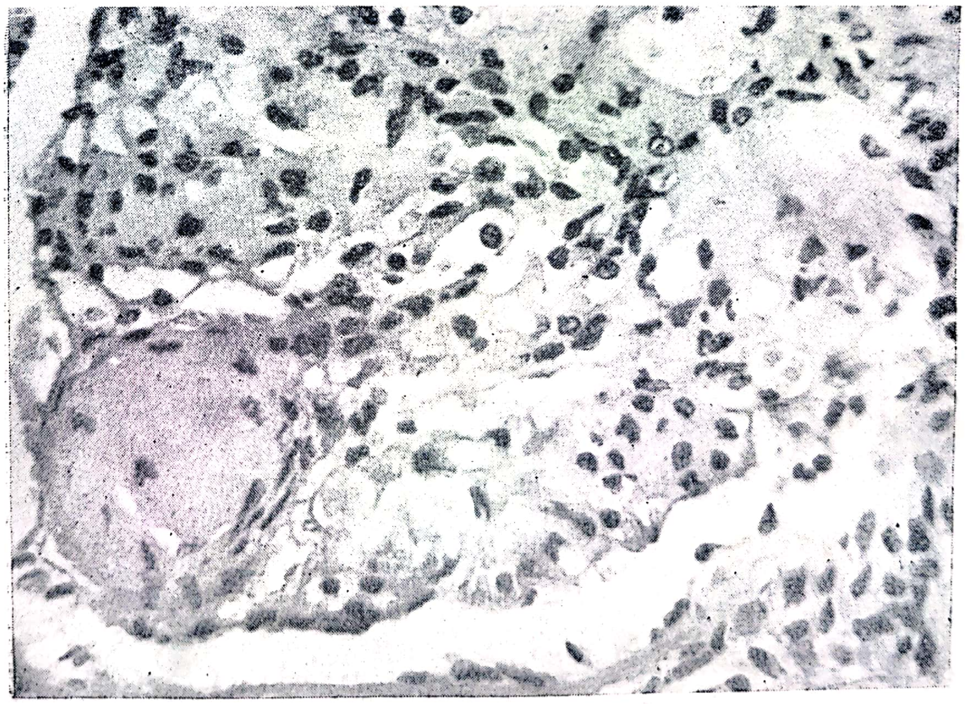


Fig. 1.2. — Glomeruloscleroză diabetică. Leziuni nodulare și îngroșări neregulate ale matricei mezangiale.

Scanned with OKEN Scanner

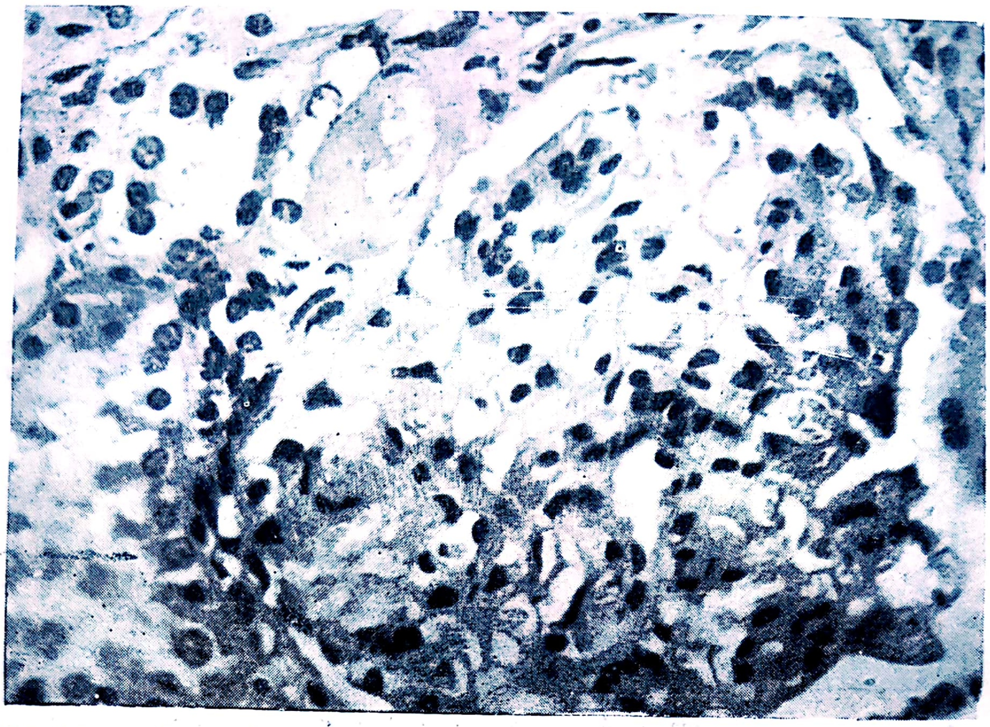


Fig. 1.3. — Glomeruloscleroză diabetică. Îngroșări neregulate ale capilarelor glomerulare și ale mezangiului, cu focare de proliferare endoteliomezangială.

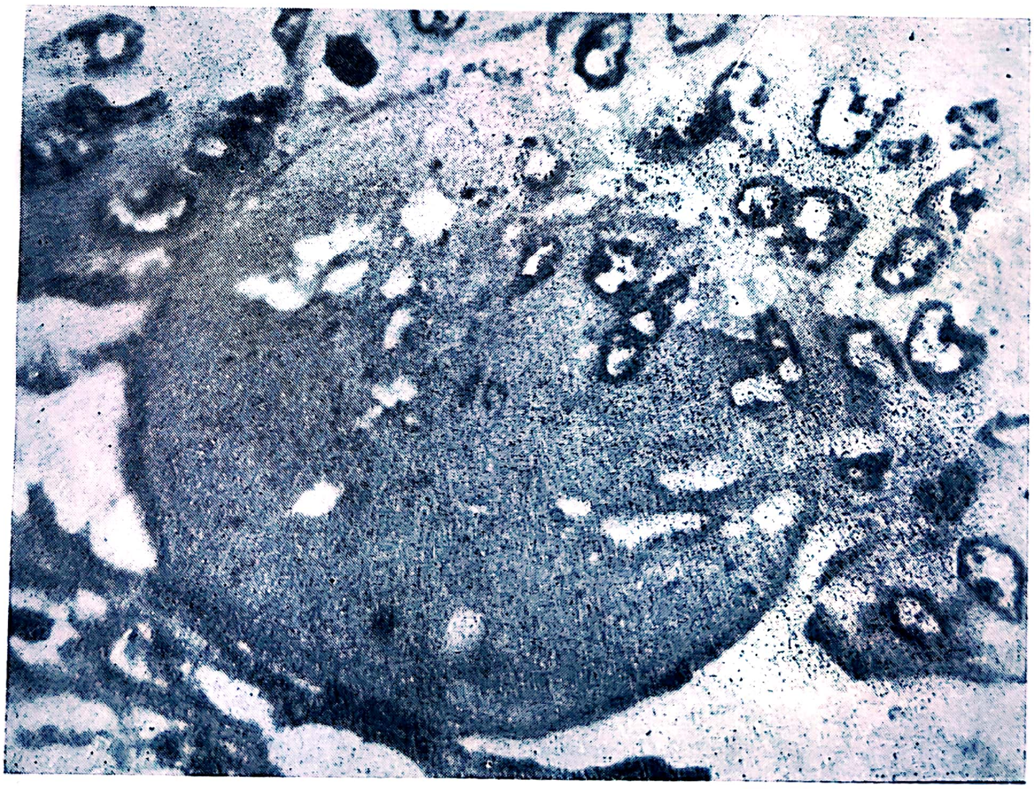


Fig. 1.4. — Glomeruloscleroză diabetică. Depozite de fibrină între membrana bazală și celulele epiteliale ale capsulei Bowman *(capsular drops)*.

Scanned with OKEN Scanner

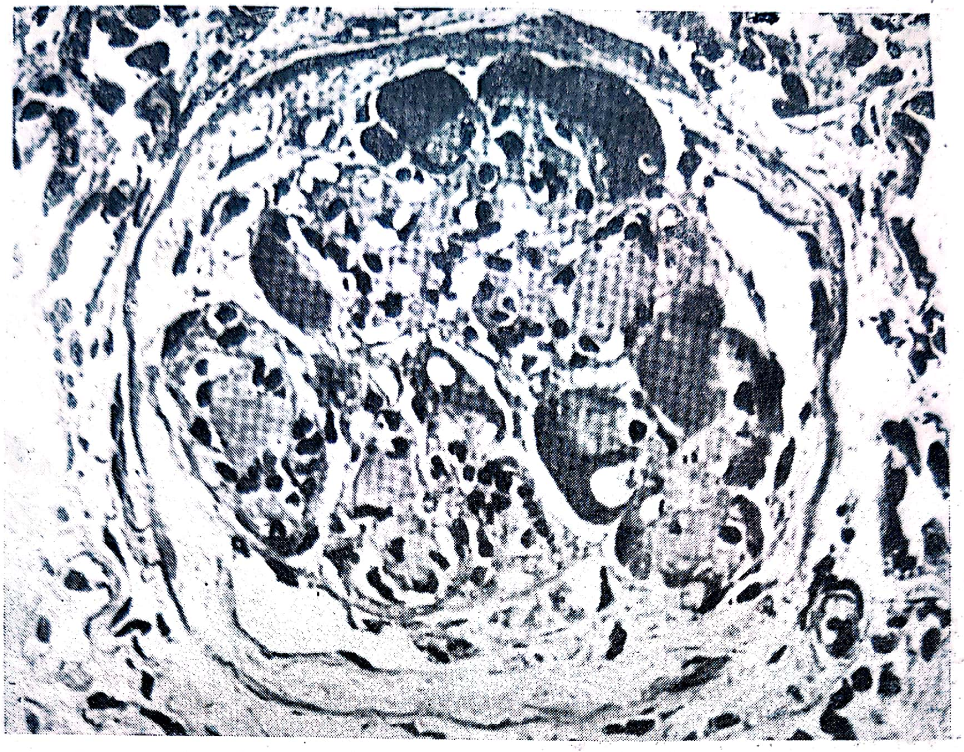


Fig. 1.5. — Glomeruloscleroză diabetică. Depozite de material eozinofil în concavitatea capilarelor glomerulare *(fibrin caps)*.

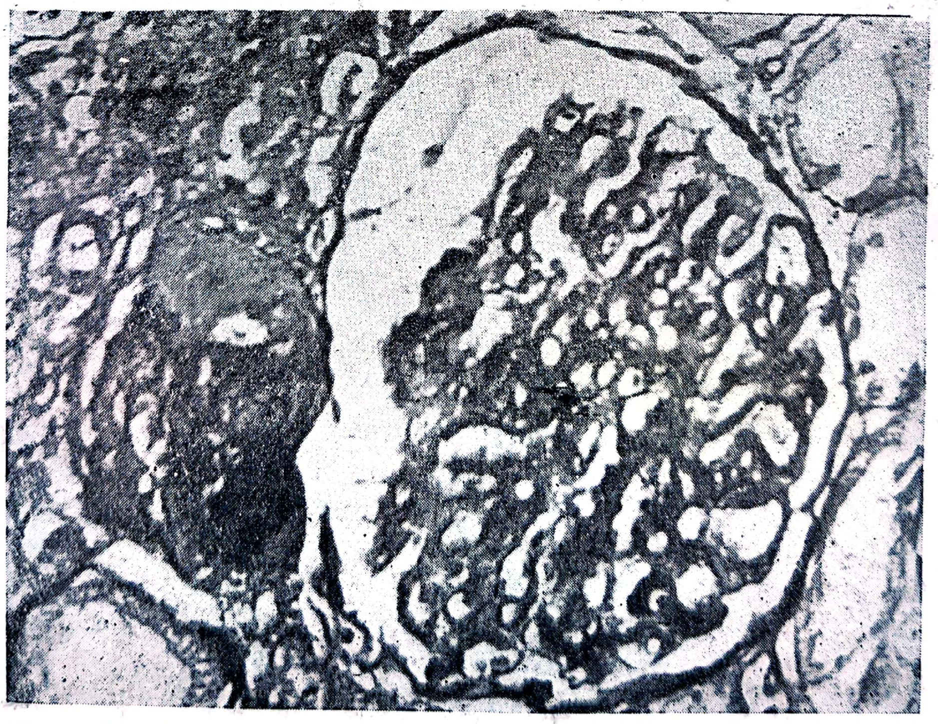


Fig. 1.6. — Glomeruloscleroză diabetică. Hialinoza arteriolelor hilului glomerular.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 1.7. — Glomeruloscleroză diabetică. Îngroşarea neregulată a membranei bazale glomerulare. ME × 12 300.

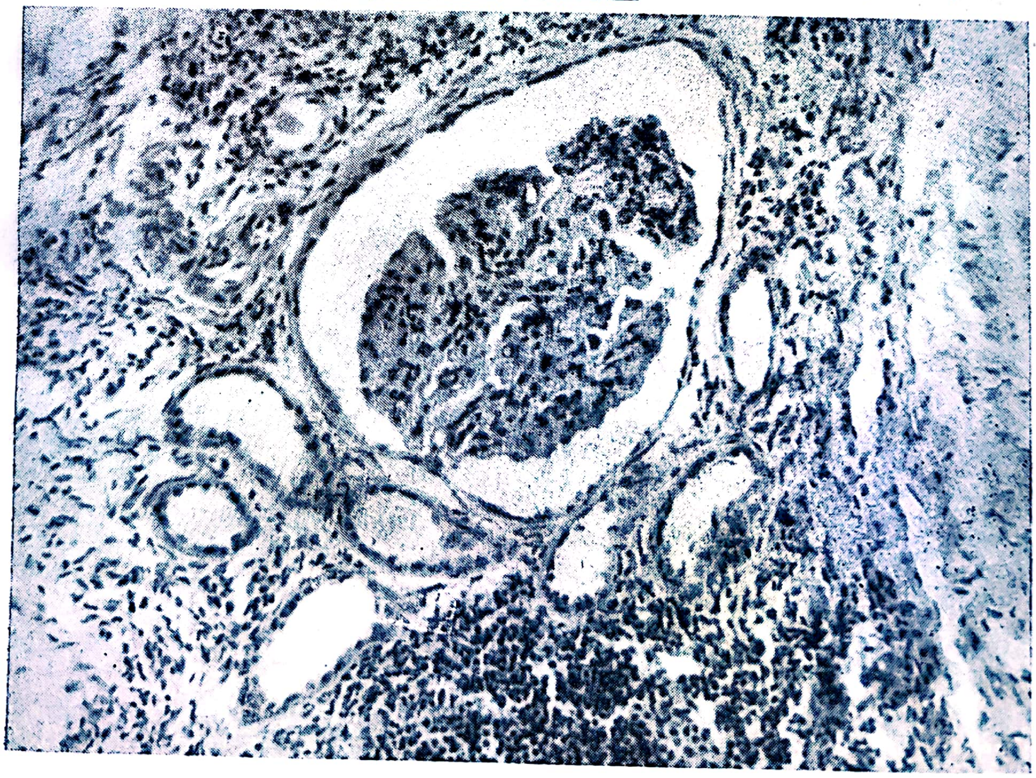


Fig. 1.8. — Glomeruloscleroză diabetică. Fibroză interstiţială difuză cu infiltrate limfocitare ; atrofii ale tubilor (aspect de pseudopielonefrită).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 1.9. — Diateză urică. Cristale de acid uric în tubii colectori, cu celule gigante de corp străin, cu fibroză și infiltrat inflamator cronic (Allen)

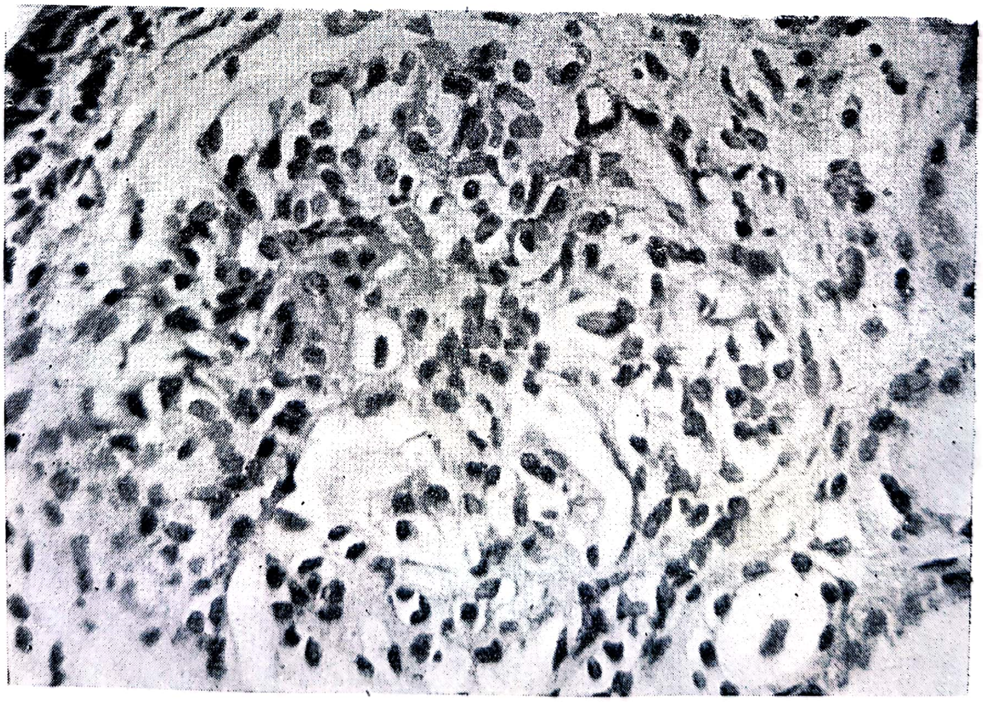


Fig. 1.10. — Diateză urică. Hialinizări glomerulare segmentare cu hipercelularitate mezangială; semilune epiteliale segmentare; atrofii și dilatări tubulare.

Scanned with OKEN Scanner

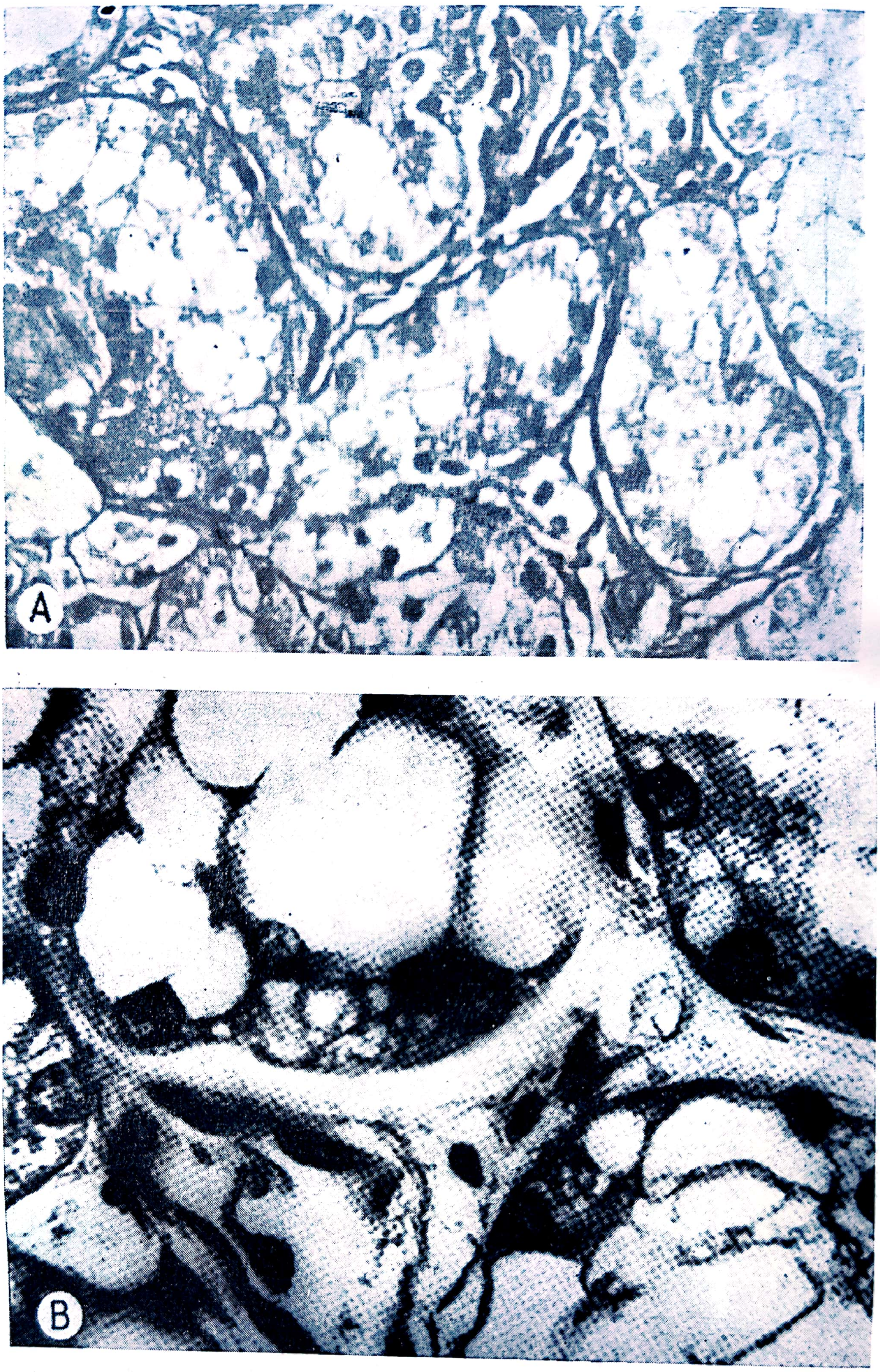


Fig. 1.11.— Nefropatie kaliopenică. Vacuolizări citoplasmatice ale epiteliului tubilor proximali (*A*) și distali (*B*).

Scanned with OKEN Scanner

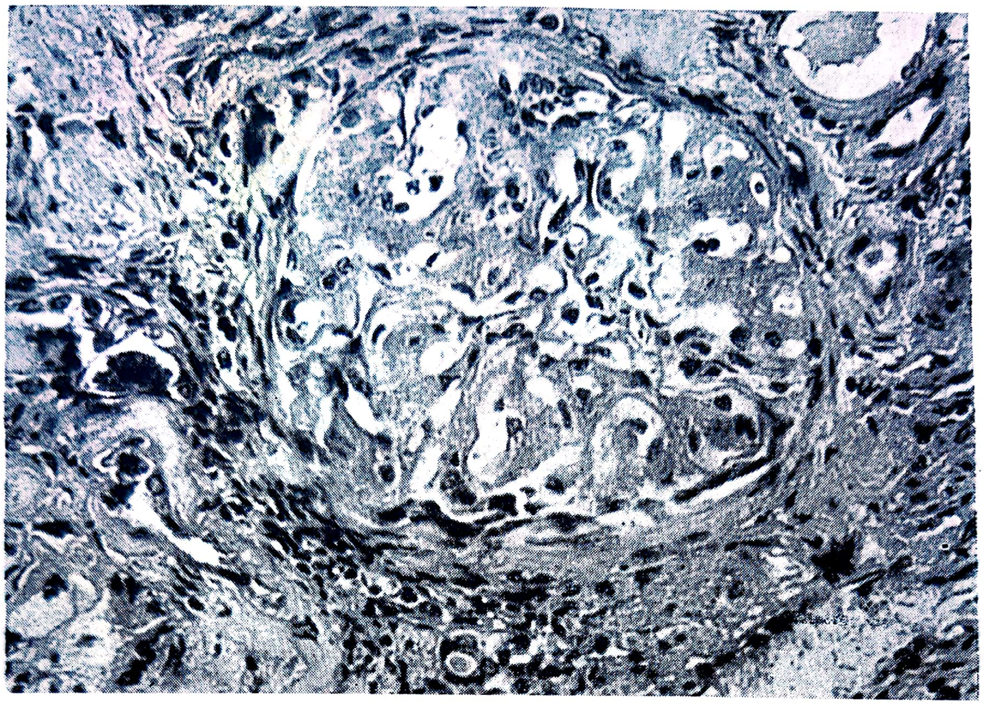


Fig. 1.12. — Nefropatie amiloidă. Depuneri inegale de material amiloid în mezangiu, cu obliterarea spațiului de filtrare.

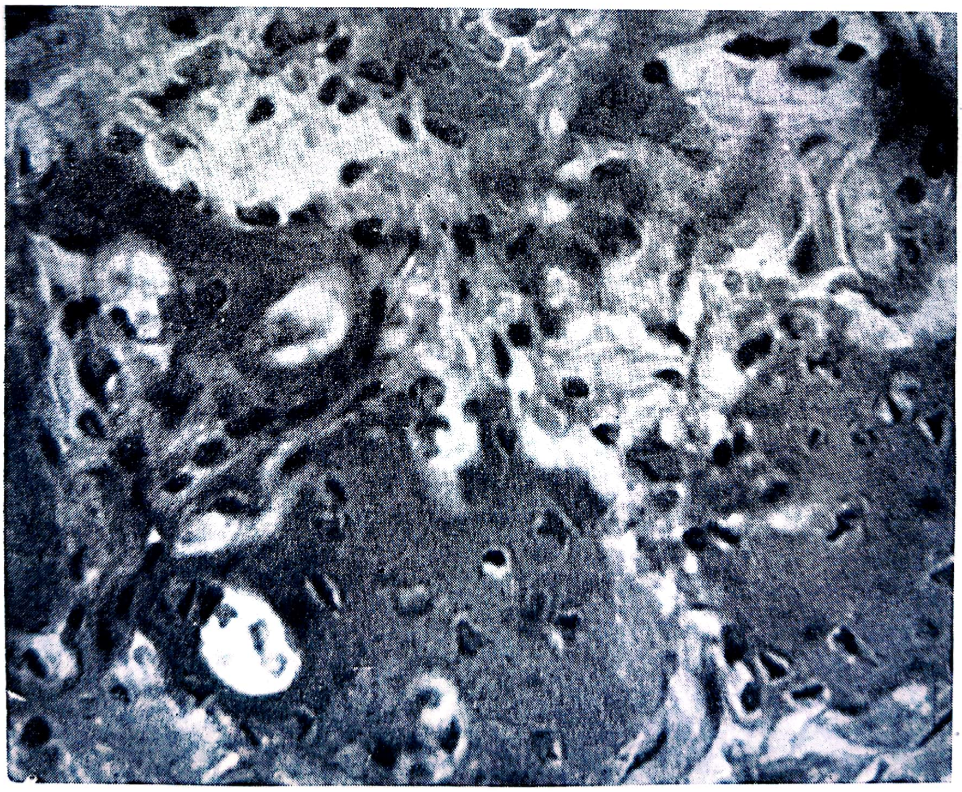


Fig. 1.13.— Nefropatie amiloidă. Depuneri de amiloid în grosimea mezangiului, cu aspecte pseudonodulare.

Scanned with OKEN Scanner

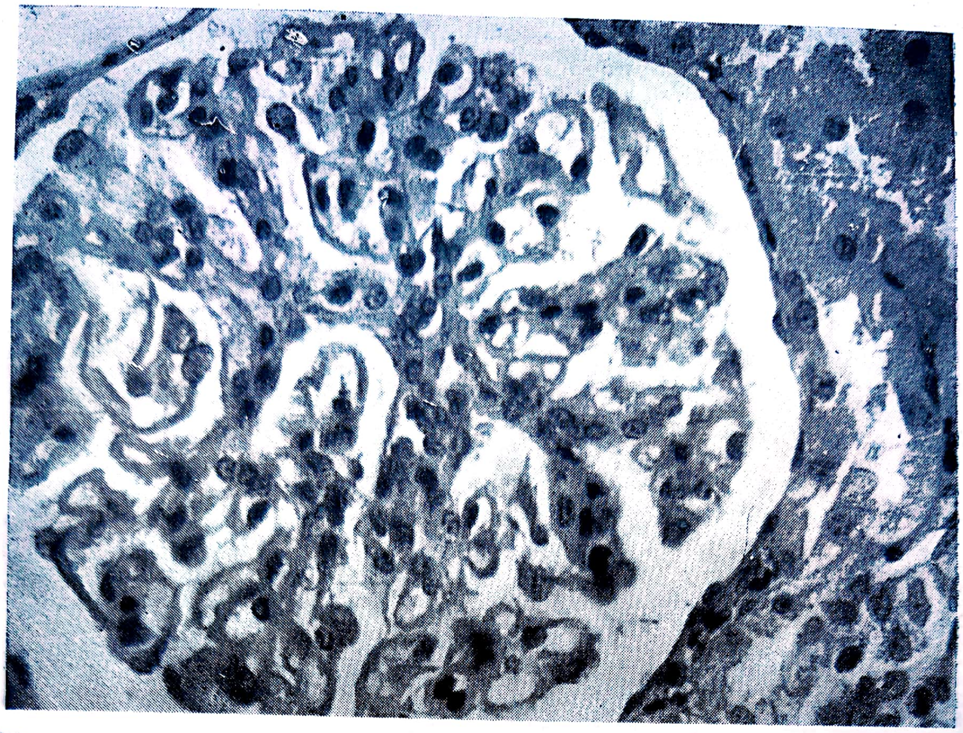


Fig. 1.14. — Nefropatie amiloidă. Îngroșări și ectazii pseudoanevrismale ale capilarelor glomerulare.

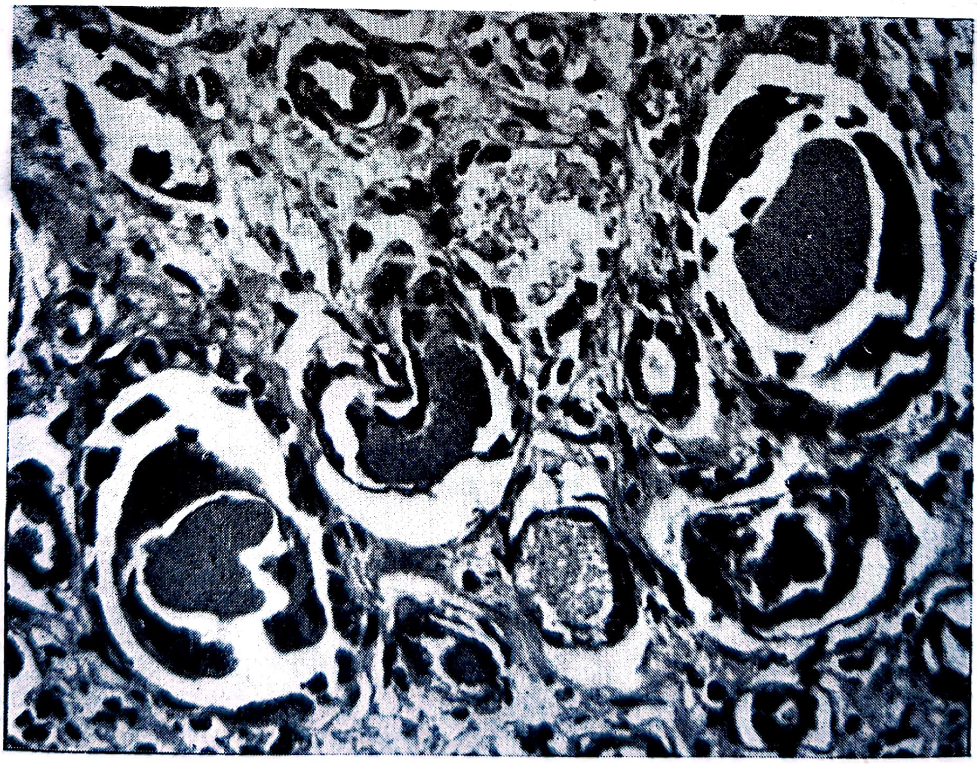


Fig. 1·15. — Mielom multiplu. Cilindri mielomatoși în porțiunea distală a nefronilor.

Scanned with OKEN Scanner

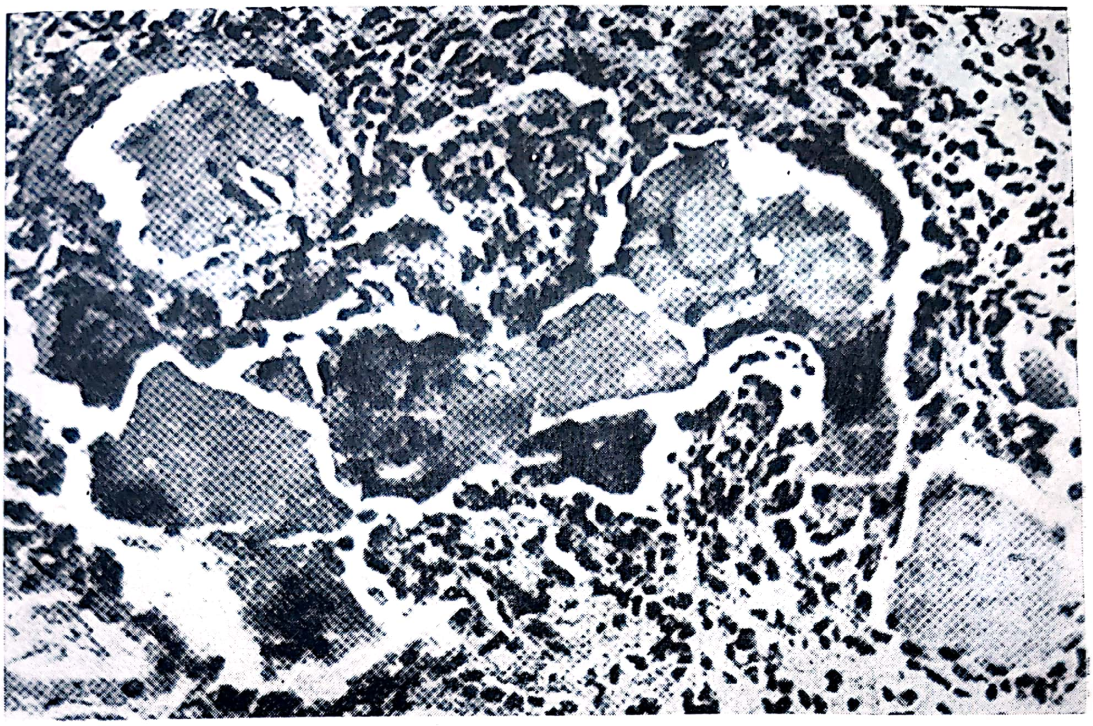


Fig. 1.16. — Mielom multiplu. Cilindri mielomatoși în tubii colectori renali, cu dilatarea tubilor și celule gigante de corp străin.

Fig. 2.1. — Organizarea locusurilor genetice ale sistemului antigenic HLA, complement seric etc.

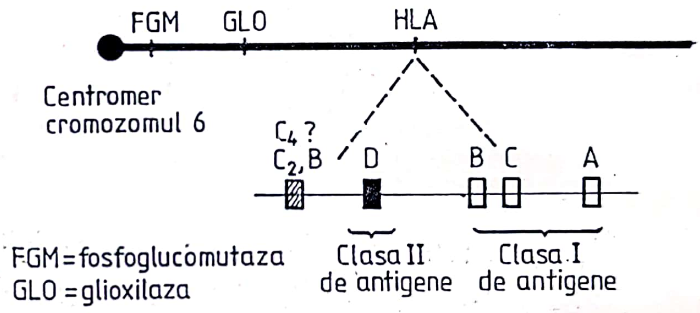
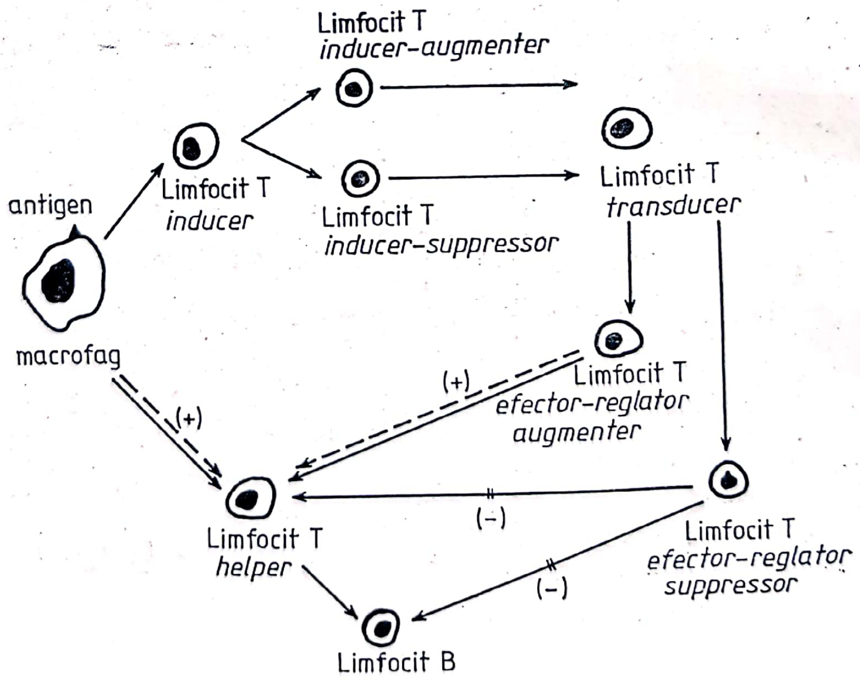


Fig. 2.2. — Cooperarea interlimfocitară și nivelul la care se produc dereglările mecanismului de control imun în lupusul eritematos sistemic.



Scanned with OKEN Scanner

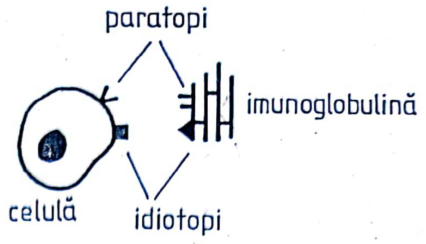


Fig. 2.3. — Idiotopii şi paratopii.

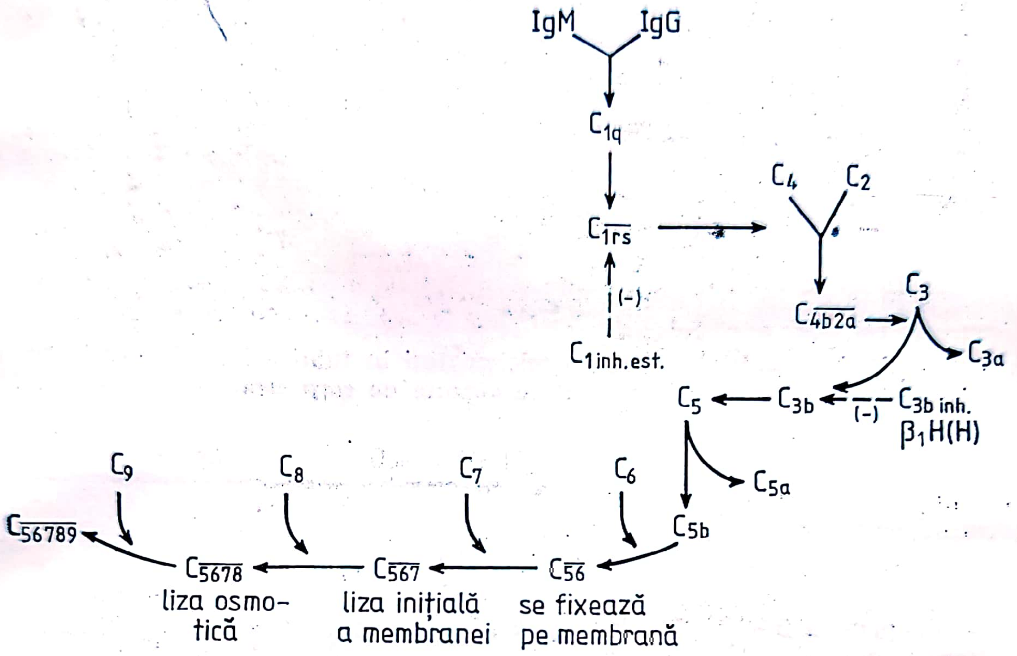


Fig. 2.4. — Activarea complementului seric pe calea „clasică".

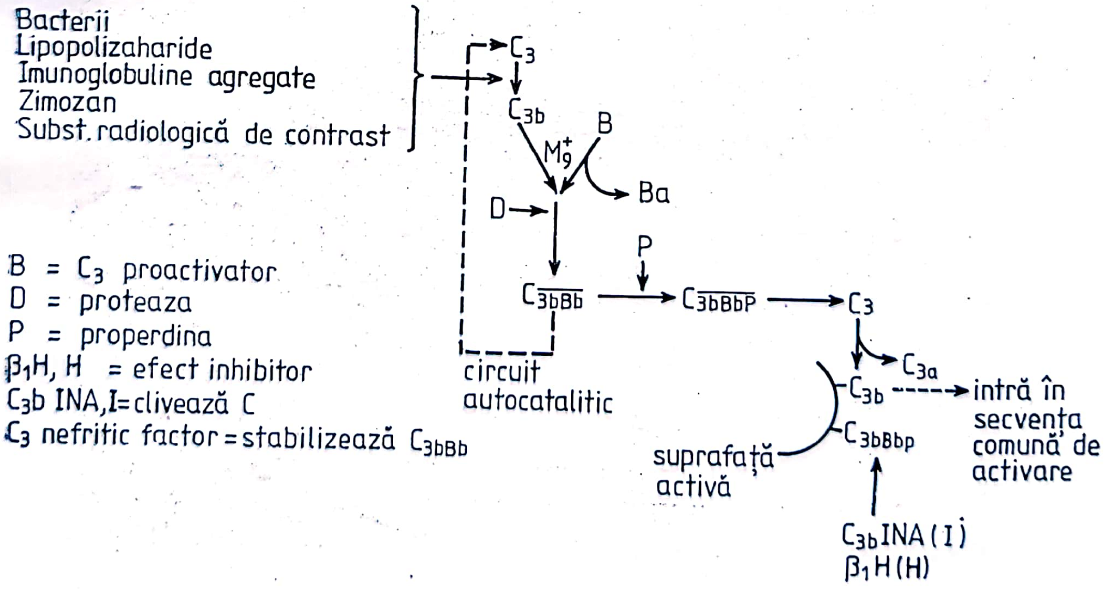


Fig. 2.5. — Calea alternă de activare a complementului.

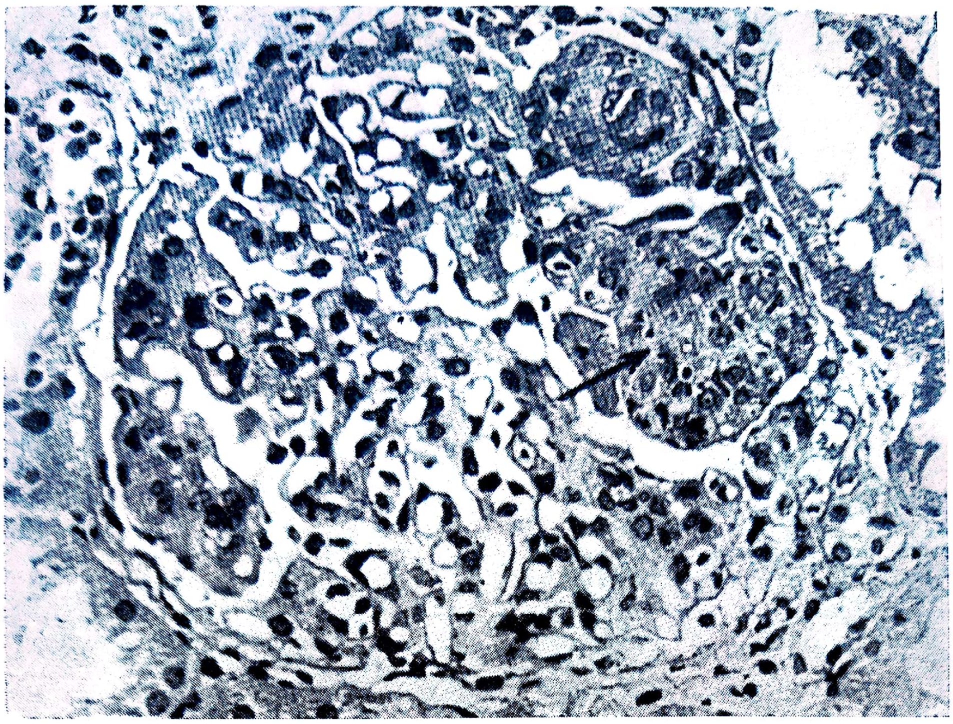


Fig. 2.6 — Nefropatie lupică. Glomerulită proliferativă cu focare de necroză fibrinoidă.

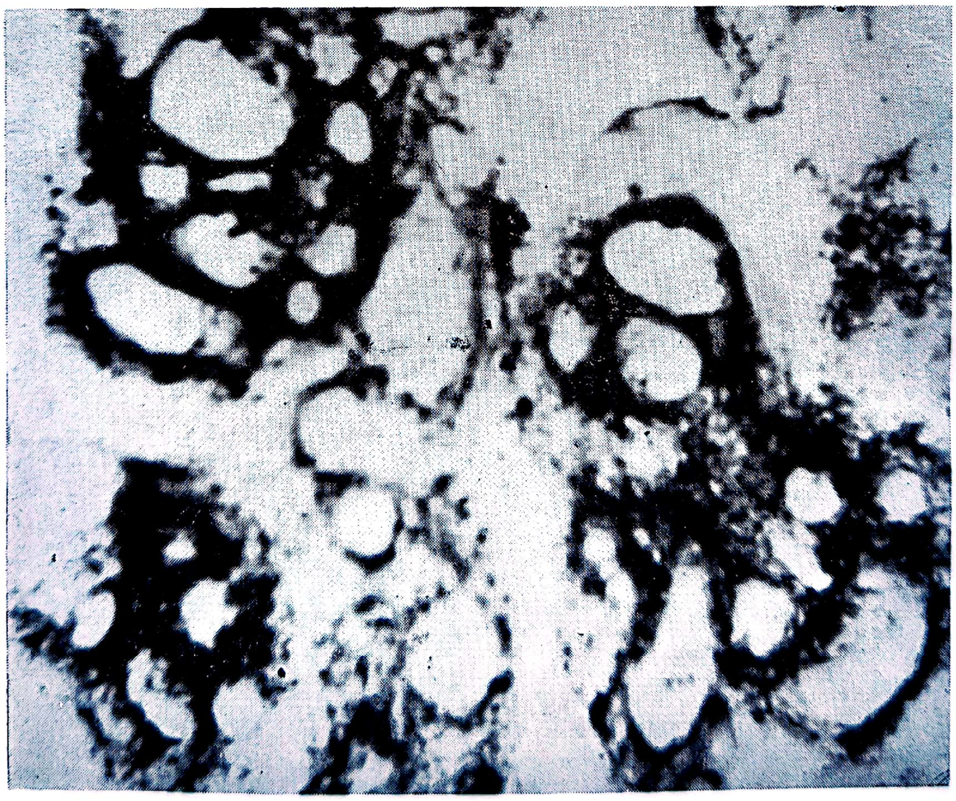


Fig. 2.7. — Nefropatie lupică. Aspect de „roată dințată", dat de depozitele granulare argirofile membranoase. Impregnare argentică.

Scanned with OKEN Scanner

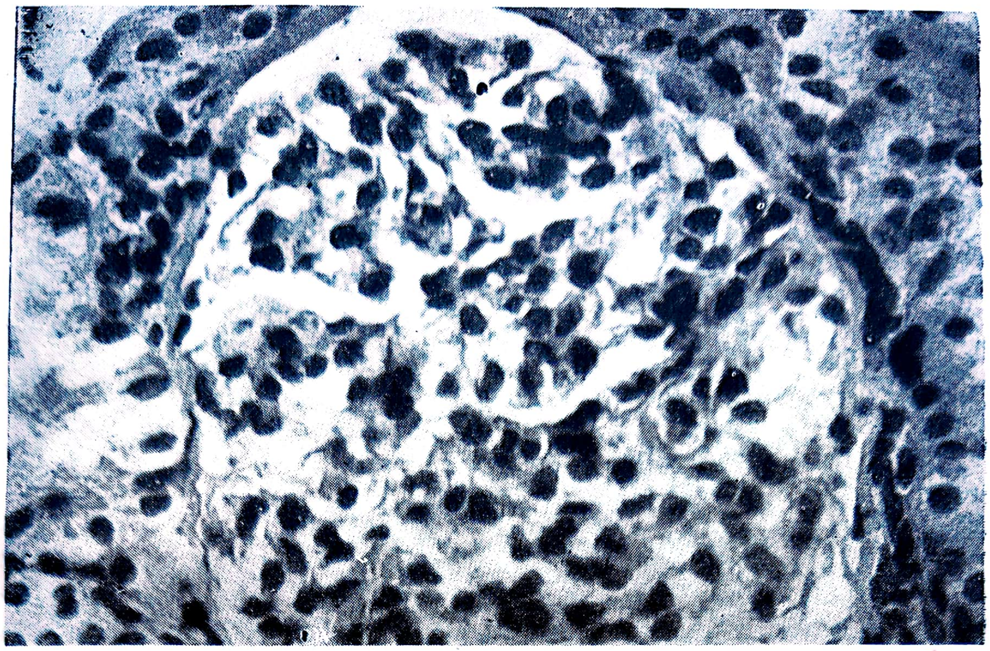


Fig. 2.8. — Nefropatie lupică. Hipercelularitate endoteliomezangială.

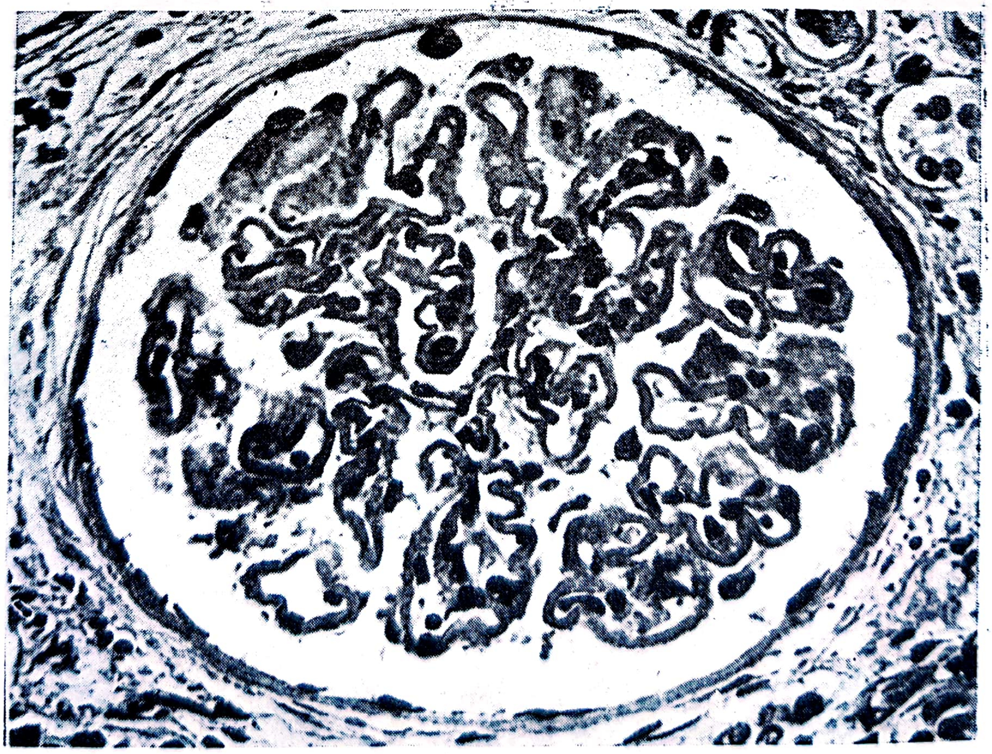


Fig. 2.9. — Nefropatie lupică. Îngroșări difuze ale anselor capilare, cu aspect de *wireloop*.

Scanned with OKEN Scanner

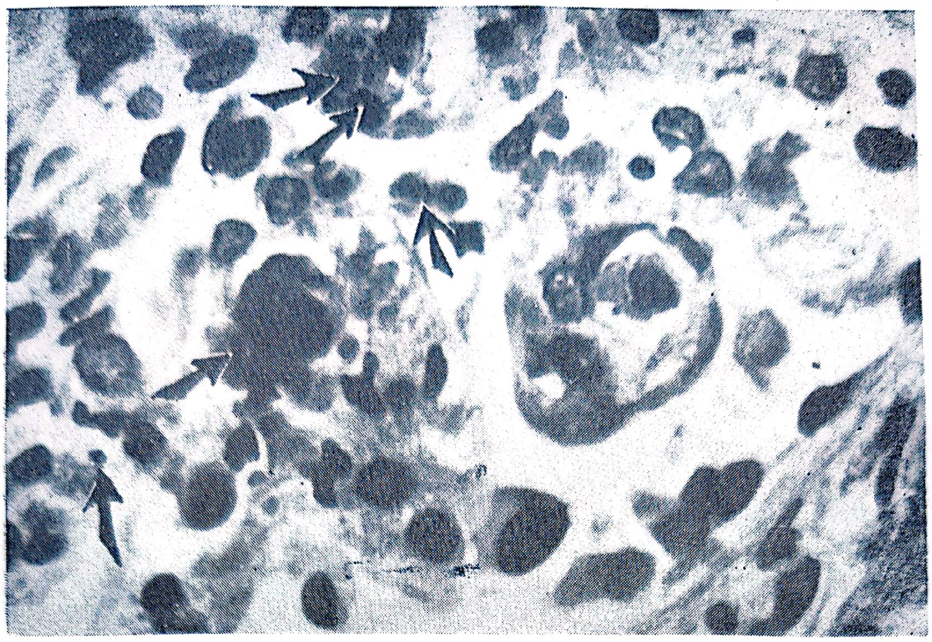


Fig. 2.10. — Nefropatie lupică. Corpi hematoxilinici.

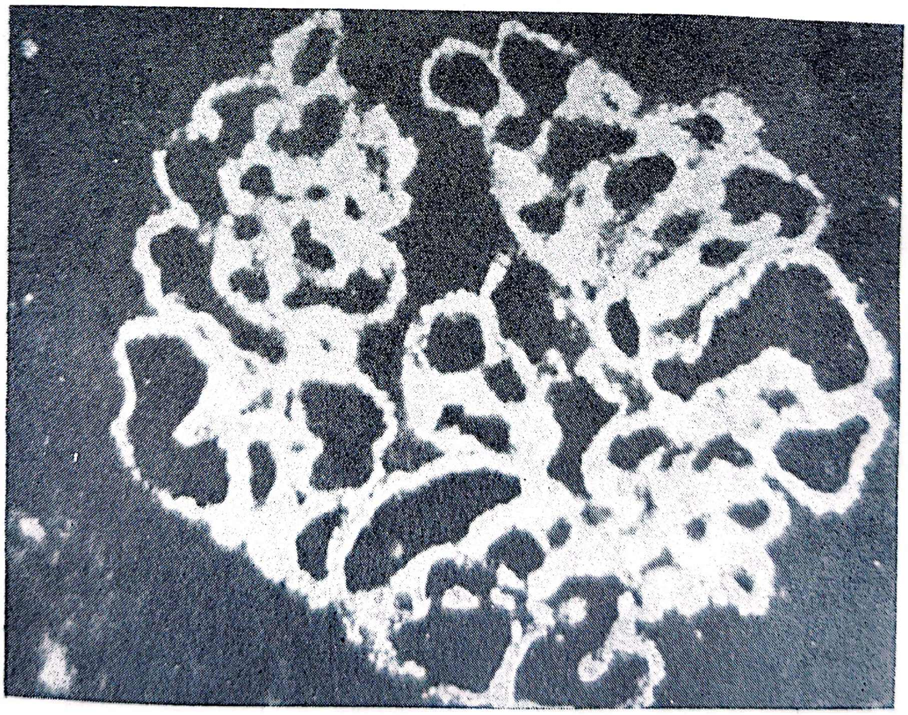
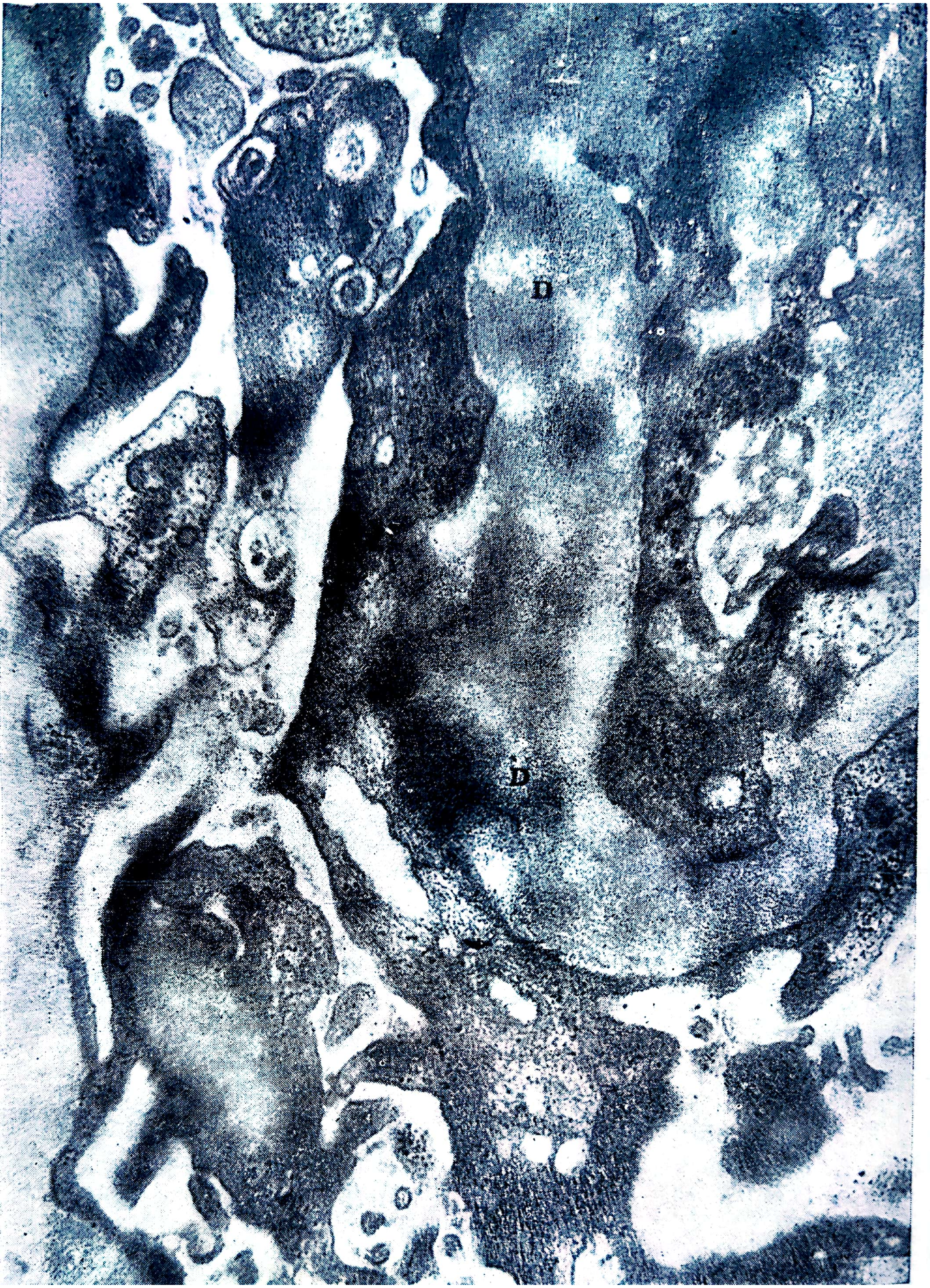


Fig. 2.11. — Nefropatie lupică. Depozite granulare de IgG de-a lungul membranelor bazale şi în mezangiu. Imunofluorescenţă.

Scanned with OKEN Scanner



Scanned with OKEN Scanner

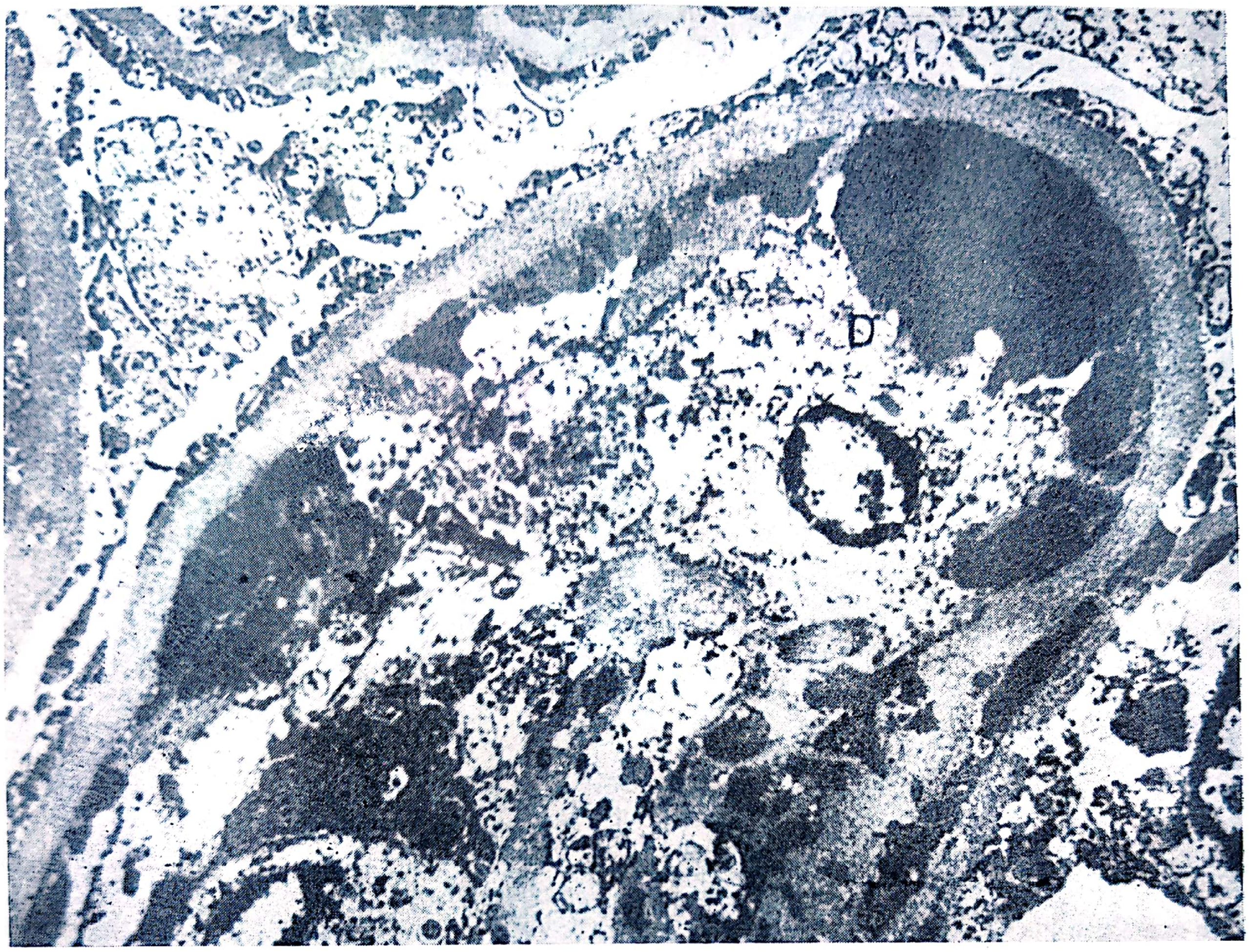


Fig. 2.13. — Nefropatie lupică. Depozite (*D*) electronodense subendoteliale (Zollinger). ME × 11 000.

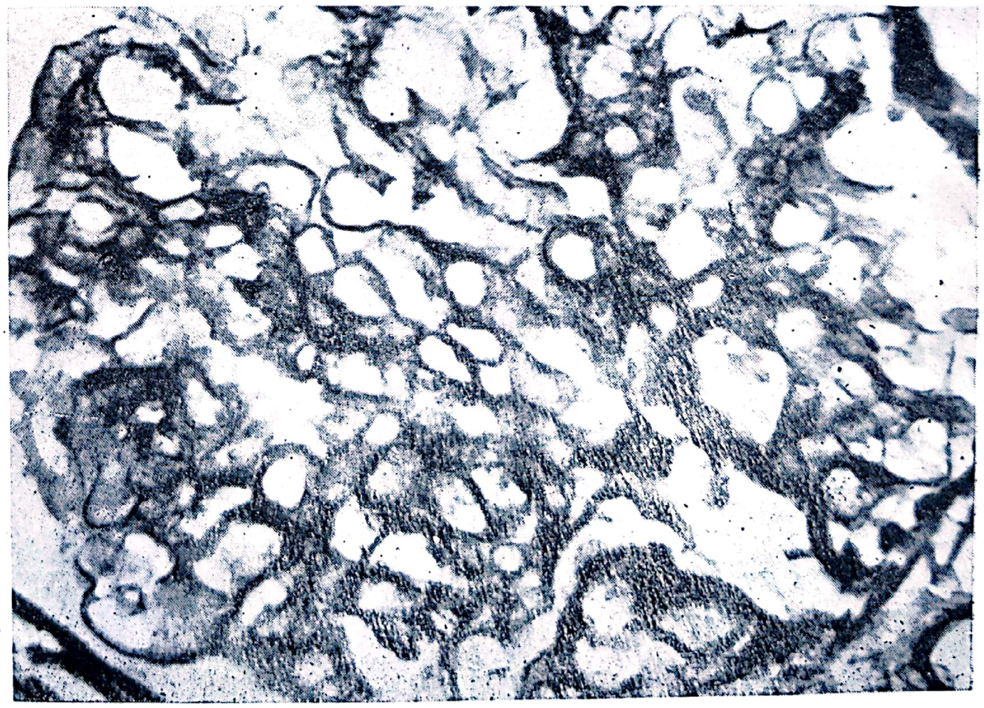


Fig. 2.14. — Dermatomiozită. Îngroşări neregulate ale capilarelor glomerulare. Coloraţie PAS.

Scanned with OKEN Scanner

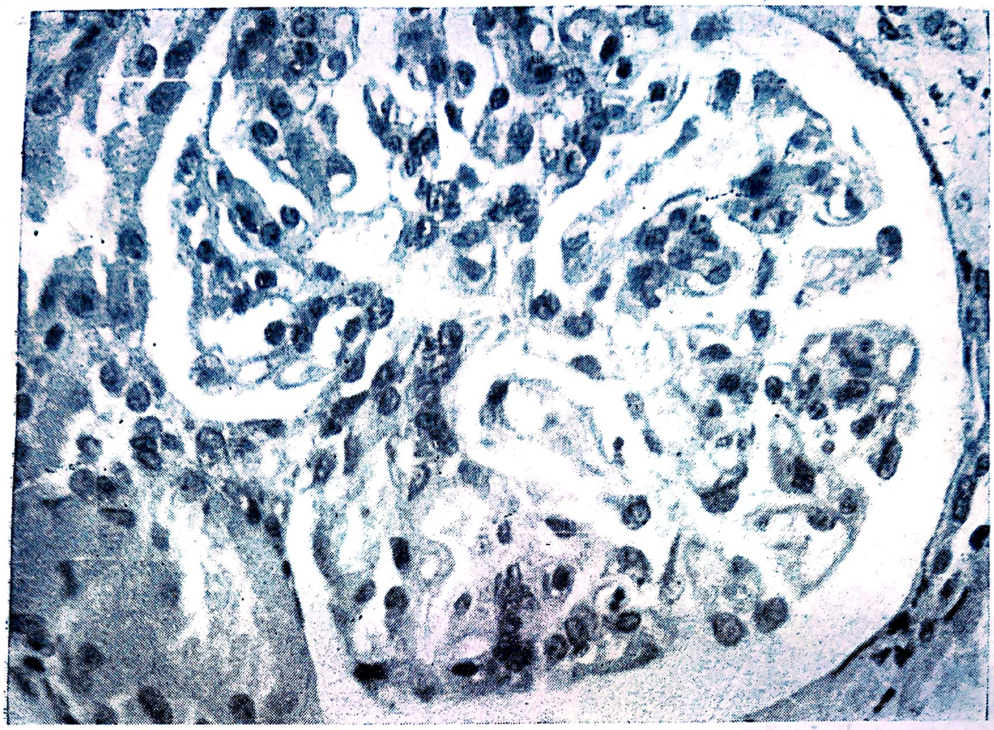


Fig. 2.15. — Lărgirea spaţiului mezangial cu îngroşarea segmentară a anselor capilare glomerulare.

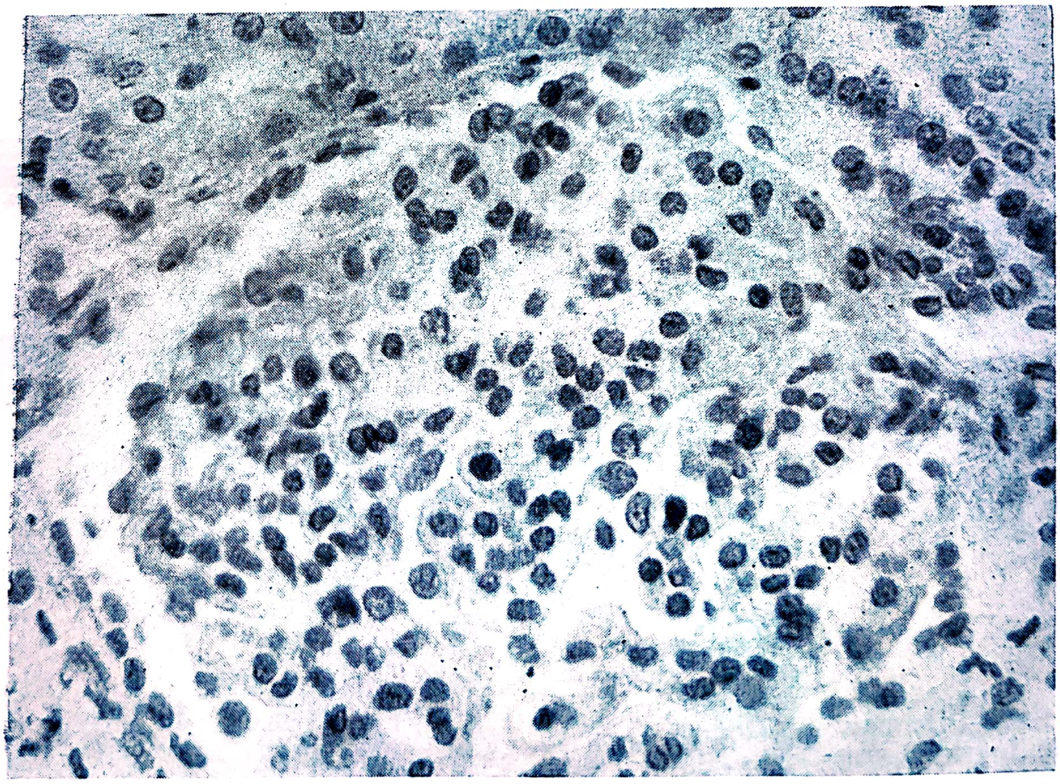


Fig. 2.16. — Sclerodermie. Proliferarea celulelor endoteliomezangiale renale, cu îngroşări segmentare ale anselor capilare glomerulare (aspect de *wireloop*).

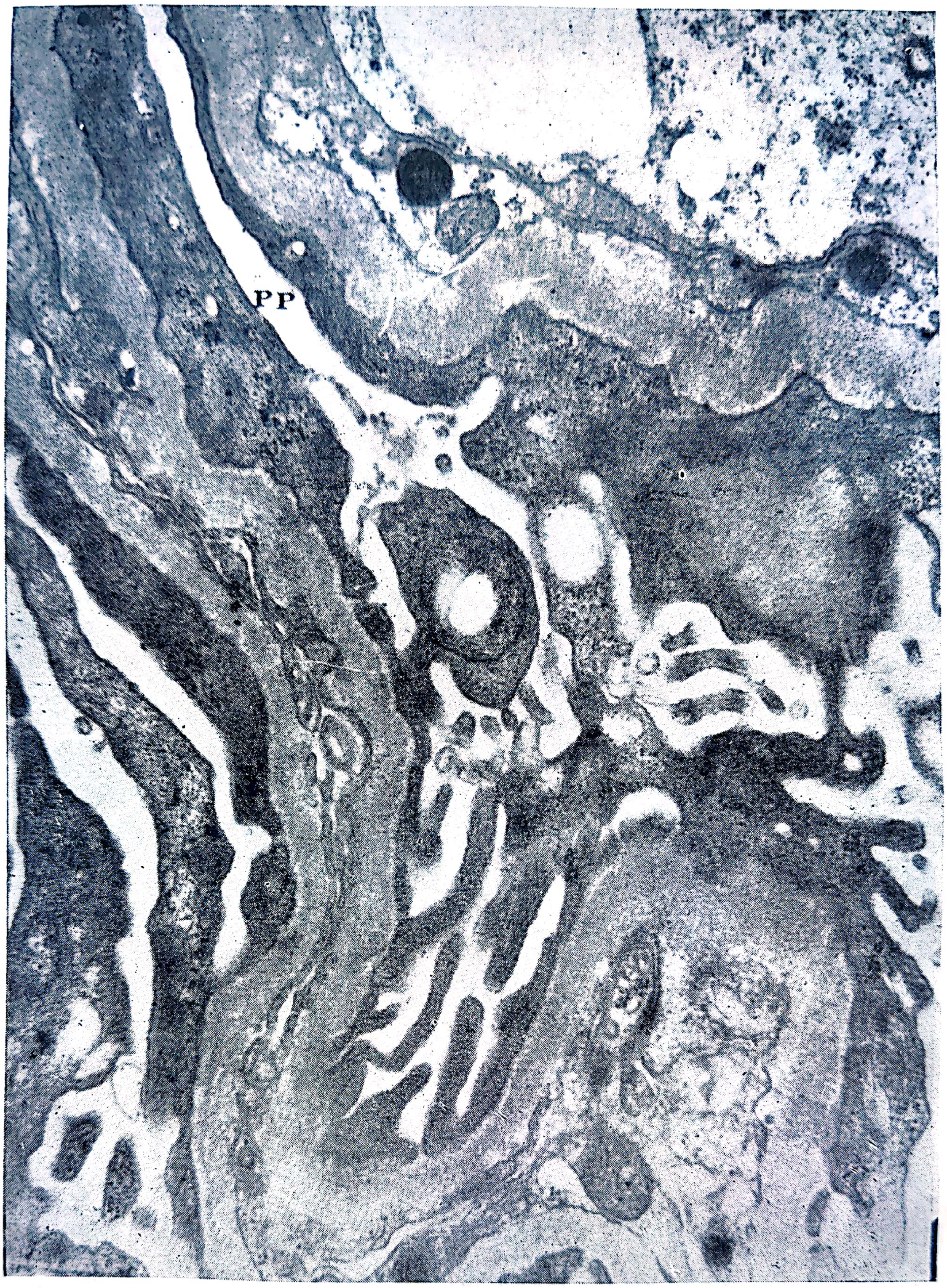
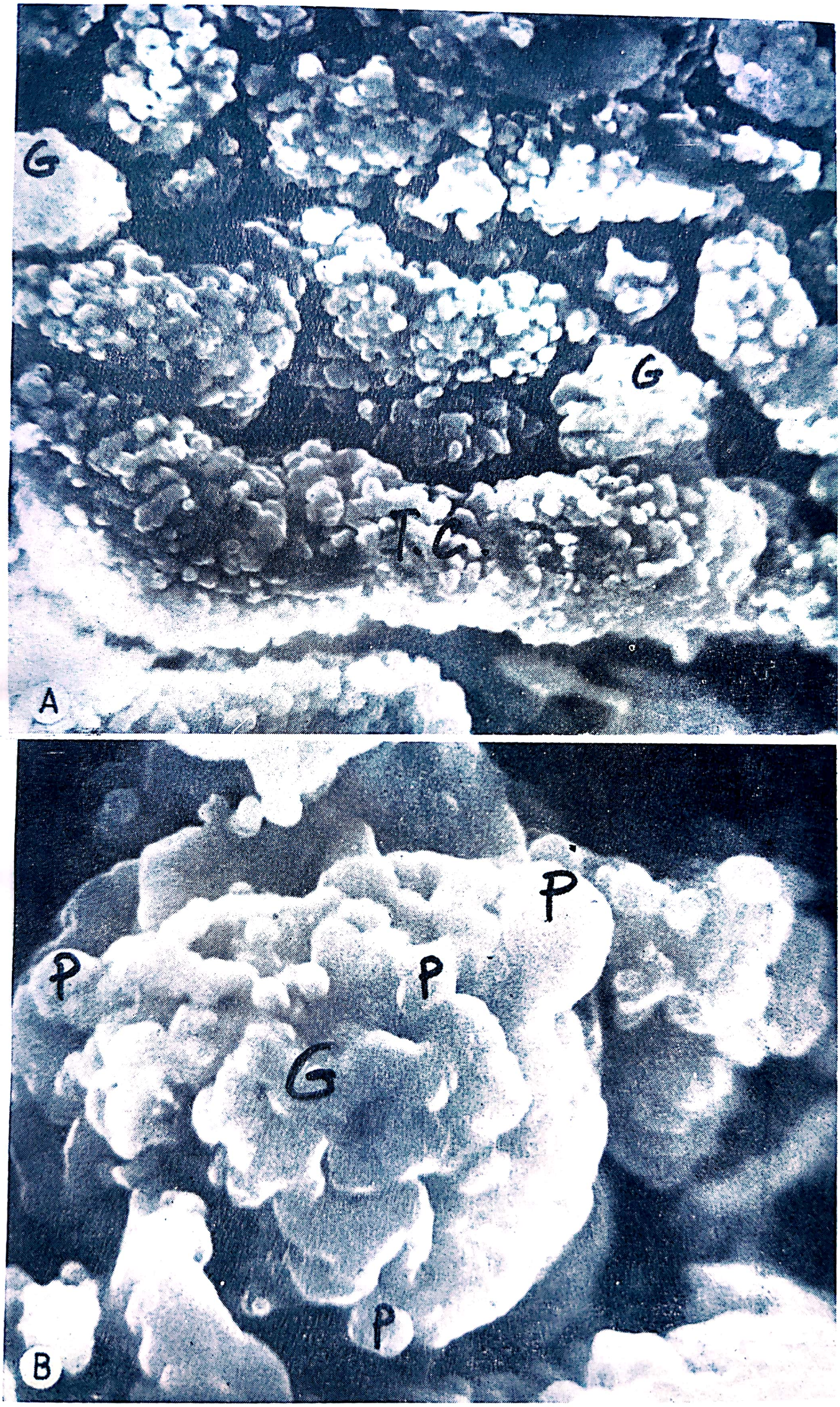


Fig. 2.17. — Sclerodermie. Îngroșări ale membranei bazale glomerulare renale, cu fuziunea proceselor podocitare. ME × 22 000.

Scanned with OKEN Scanner



Scanned with OKEN Scanner

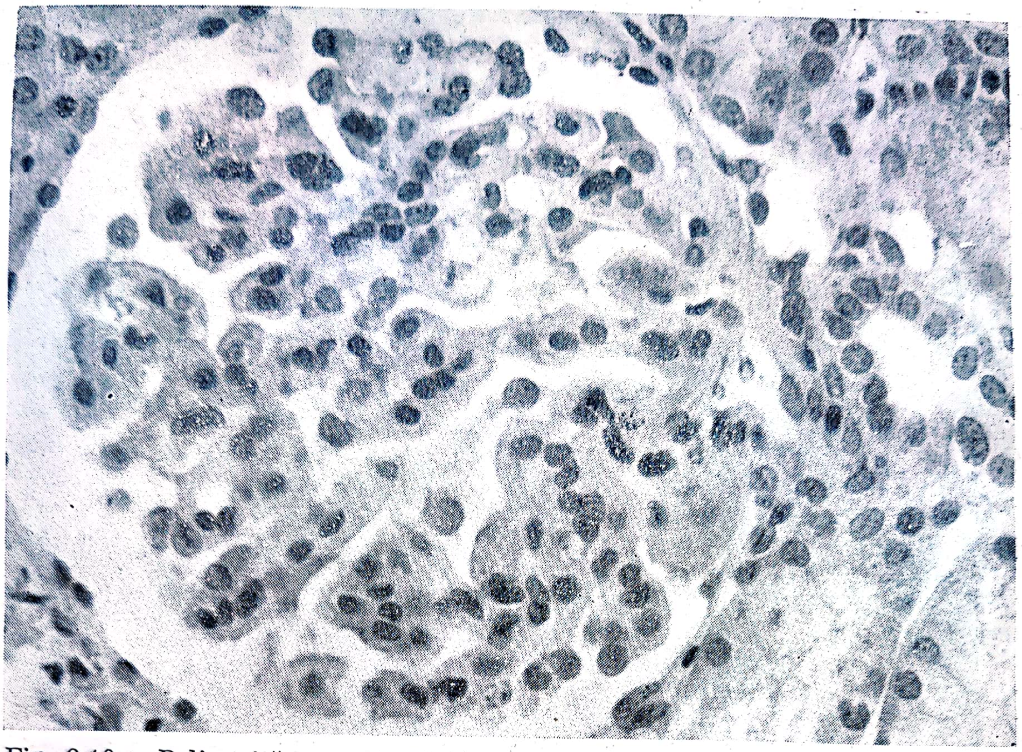


Fig. 2.19. — Poliartrită reumatoidă. Glomerulită proliferativ-membranoasă, cu îngroșarea membranelor bazale ale capilarelor glomerulare (aspect de *wireloop*).

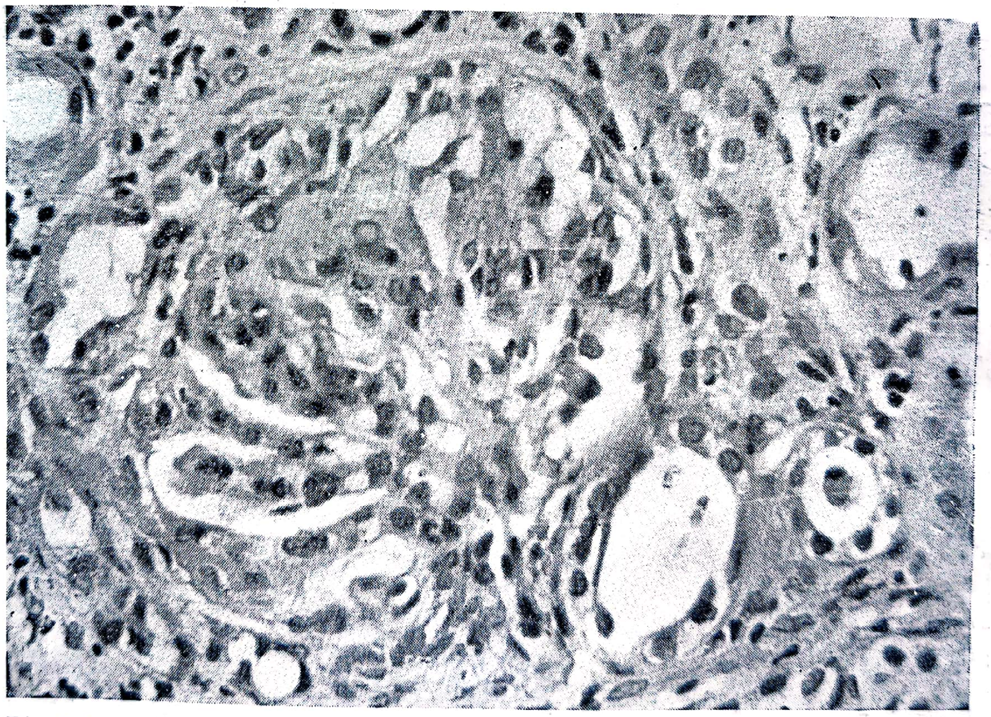


Fig. 2.20. — Poliartrită reumatoidă. Îngroșarea neregulată a spațiului mezangial renal, cu depuneri de material hialin.

Fig. 2.18. — Sclerodermie. Scanning electronic la nivel glomerular renal. *A*, Corpul celulelor podocitare glomerulare × 3 500. *B*, aceeași imagine × 6000; *G*, glomerul renal; *P*, podocit;

Scanned with OKEN Scanner

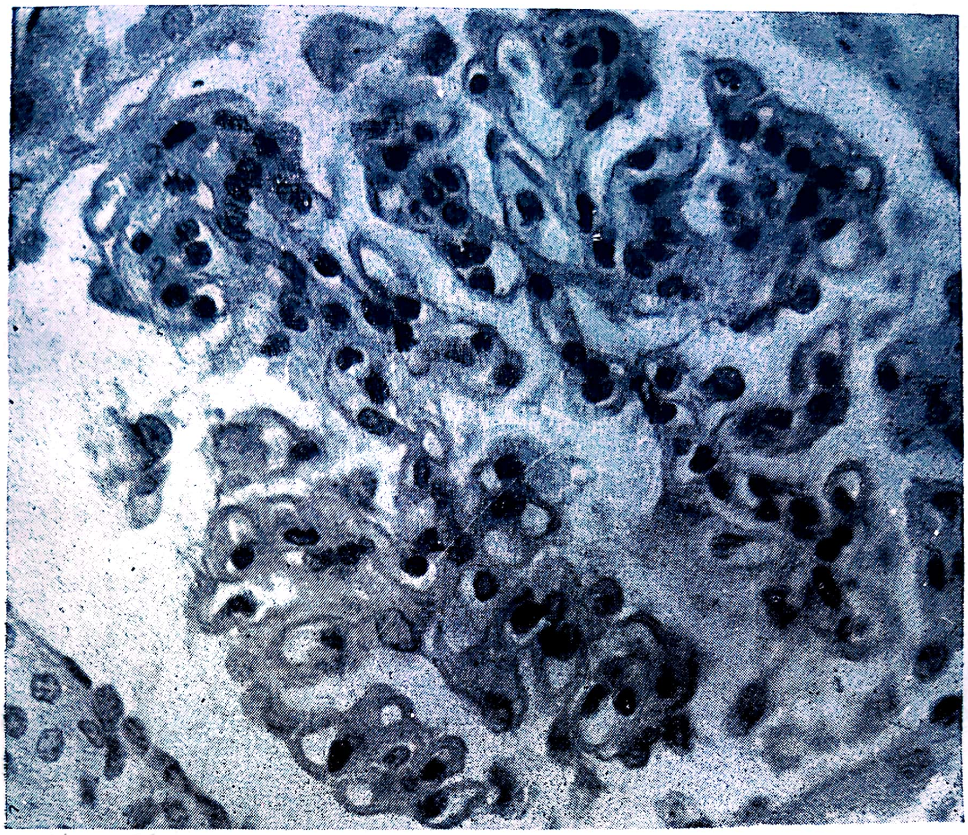


Fig. 2.21. — Reumatism articular acut. Glomerulită renală proliferativ-membranoasă.

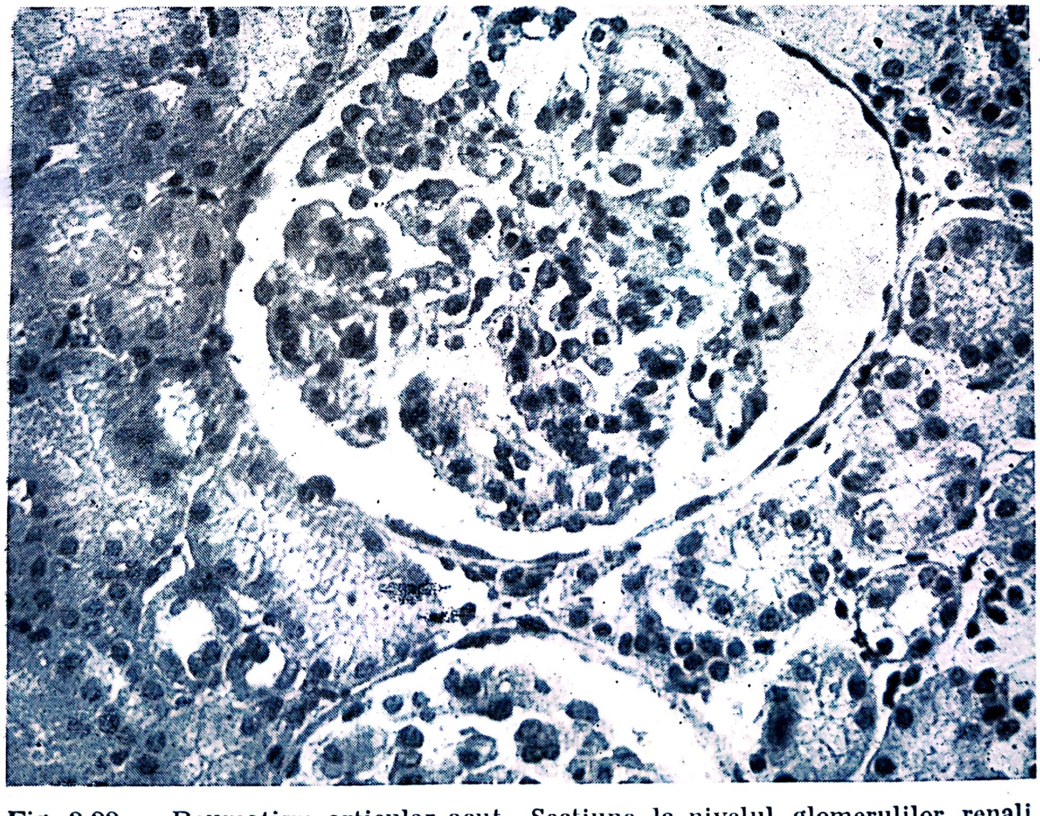


Fig. 2.22. — Reumatism articular acut. Secțiune la nivelul glomerulilor renali. Aspecte de *wireloop*.

Scanned with OKEN Scanner

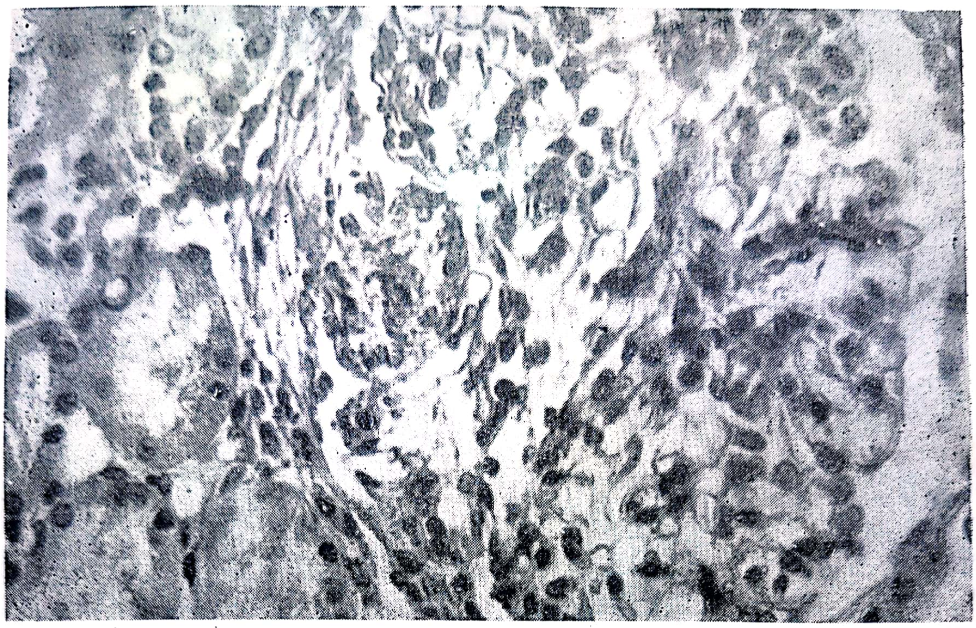


Fig. 2.23. — Boala Schönlein-Henoch. Necroză fibrinoidă segmentară a capilarelor glomerulare renale.

Fig. 2.24. — Boala Schönlein-Henoch. Secțiune la nivelul glomerulilor renali. Trombi intracapilari.

Scanned with OKEN Scanner

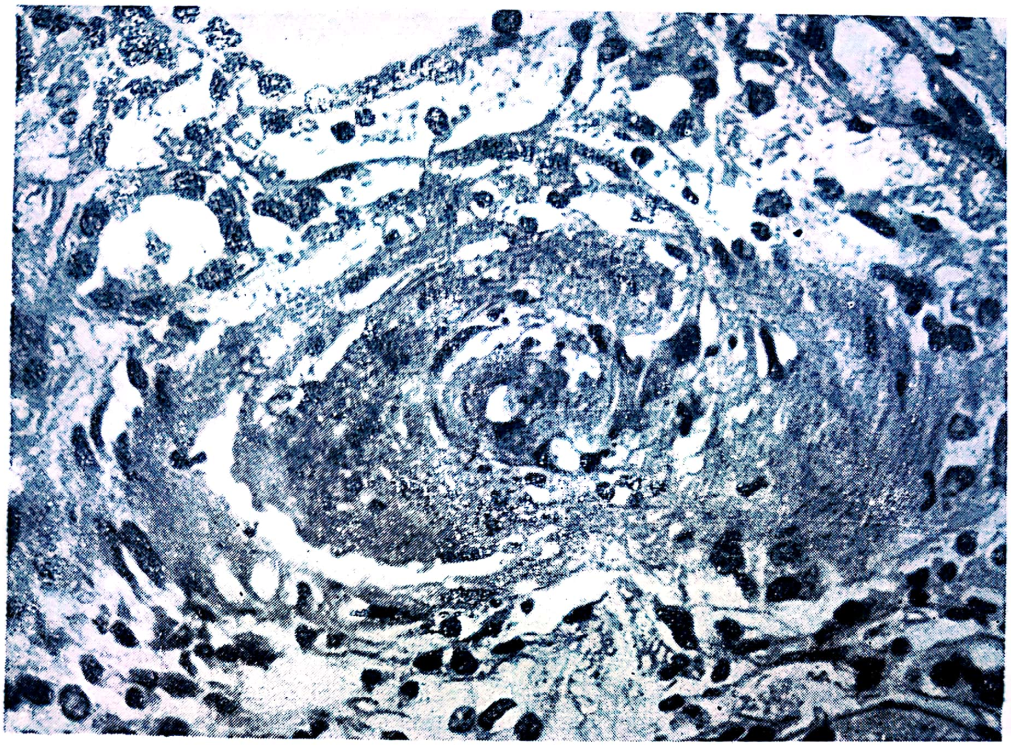


Fig. 2.25. — Boala Schönlein-Henoch. Necroze fibrinoide ale arterelor mici intrarenale.

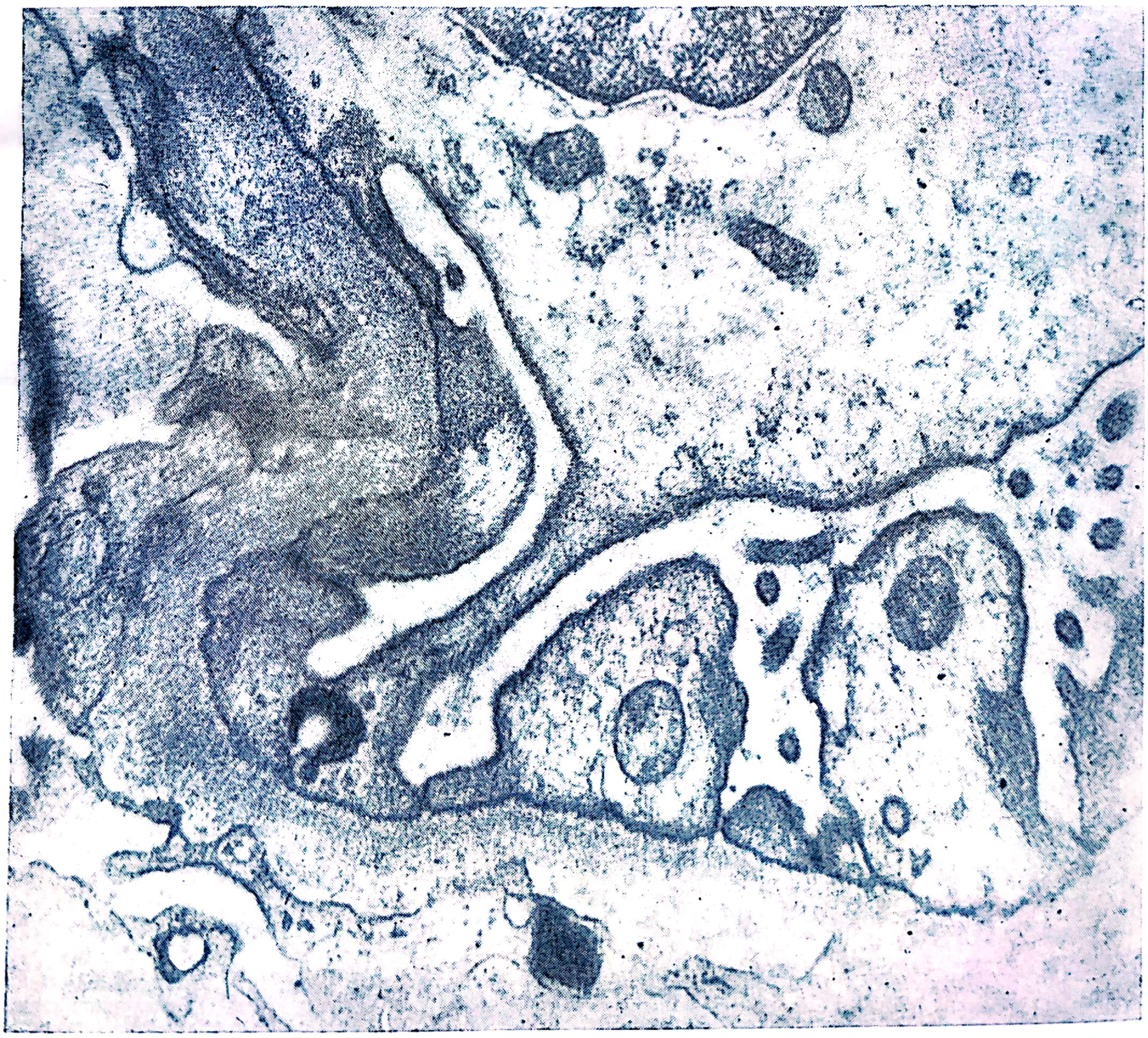


Fig. 2.26. — Boala Schönlein-Henoch. Fuziuni segmentare ale proceselor podocitare renale. ME × 30 000.

Scanned with OKEN Scanner

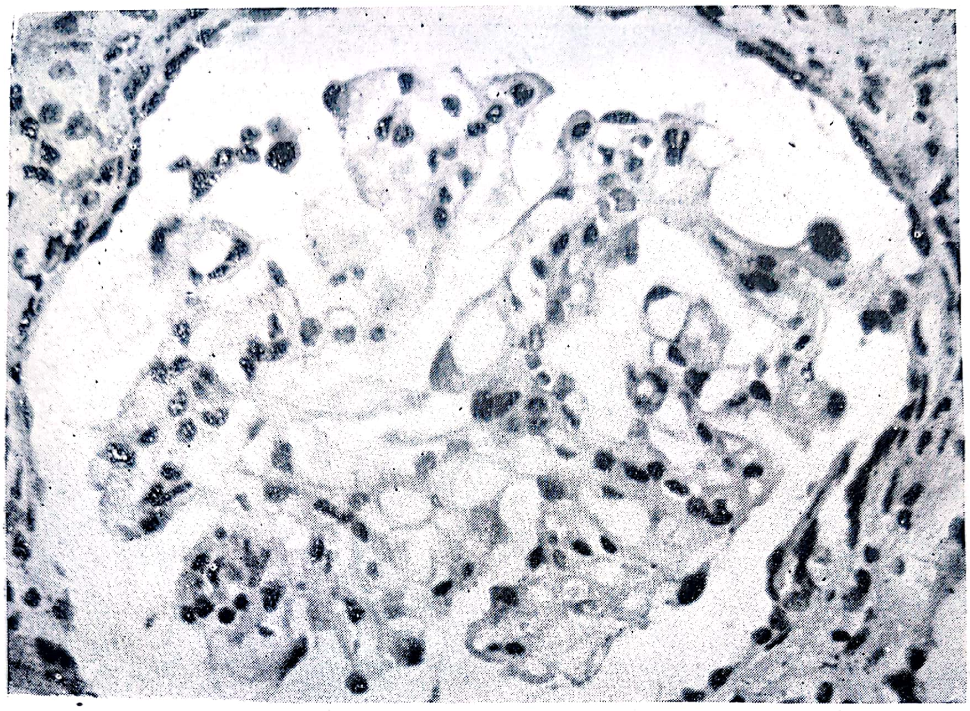


Fig. 2.27. — Sindromul Goodpasture. Necroze fibrinoide ale unor capilare glomerulare renale, cu discretă celularitate.

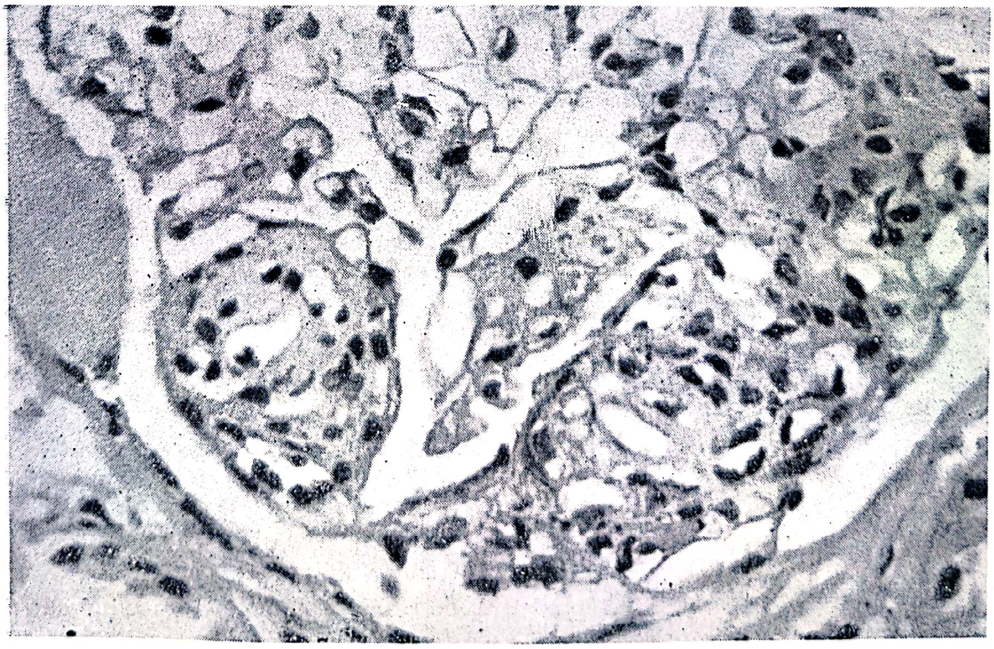


Fig. 2.28. — Sindrom Goodpasture. Hialinizări segmentare glomerulare renale.

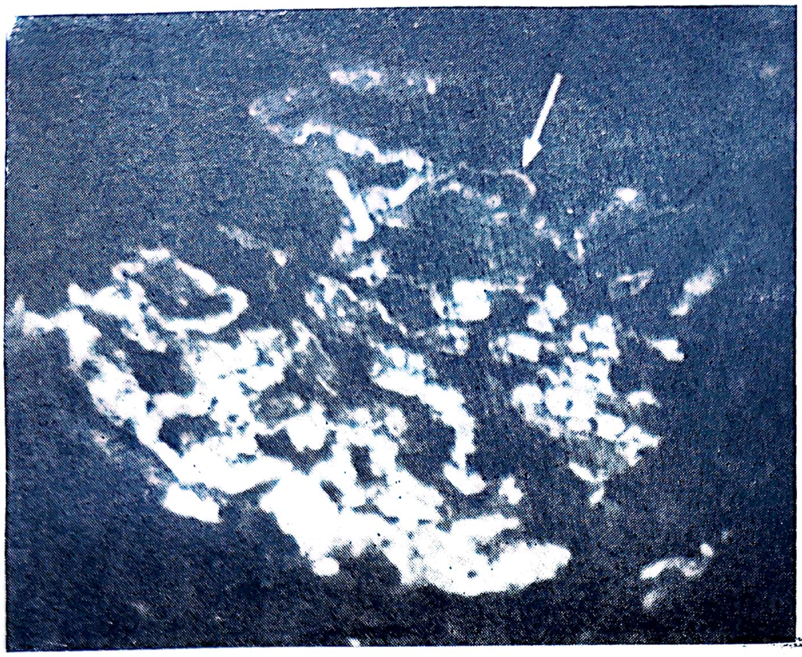


Fig. 2.29. — Sindrom Goodpasture. Depozite liniare de IgG de-a lungul membranei bazale glomerulare renale. Imunofluorescență.

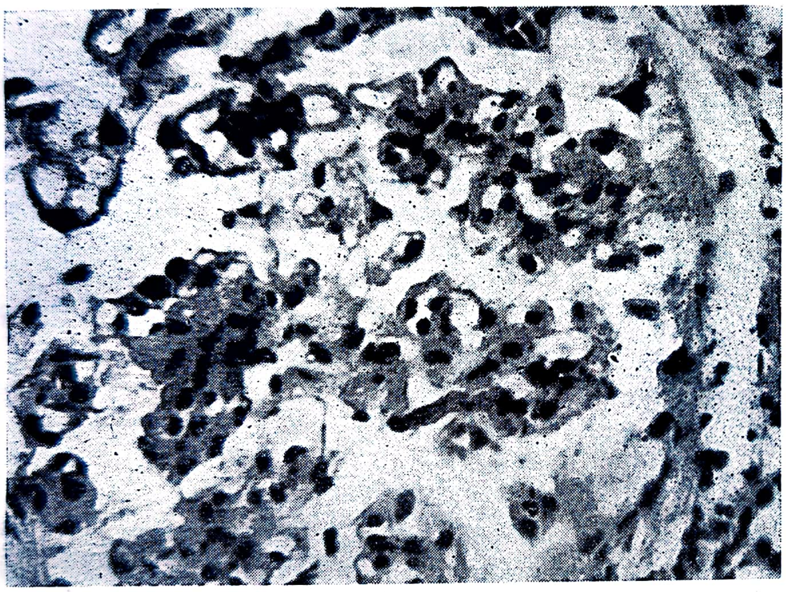


Fig. 2.30. — Sindrom Sjögren. Glomerulită proliferativ-segmentară.

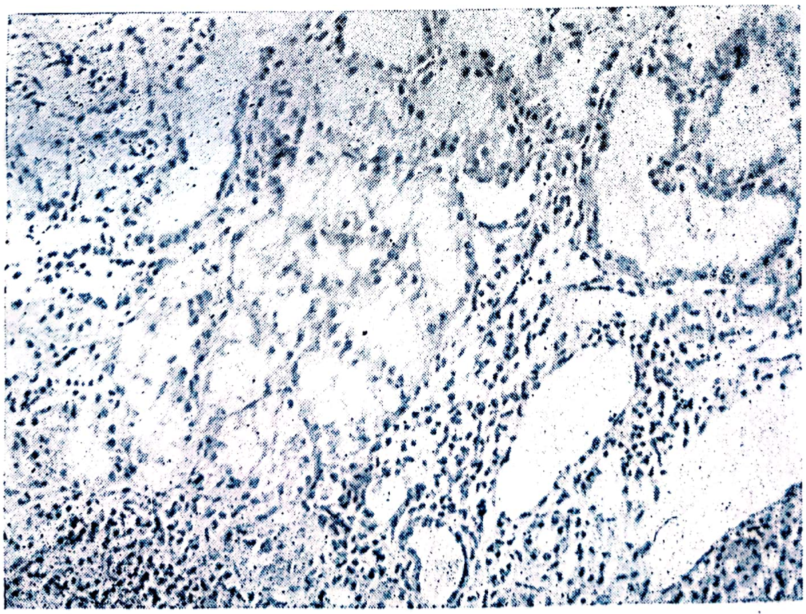


Fig. 2.31. — Sindrom Sjögren. Leziune tubulointerstițială. Infiltrat inflamator cronic interstițial.

Scanned with OKEN Scanner

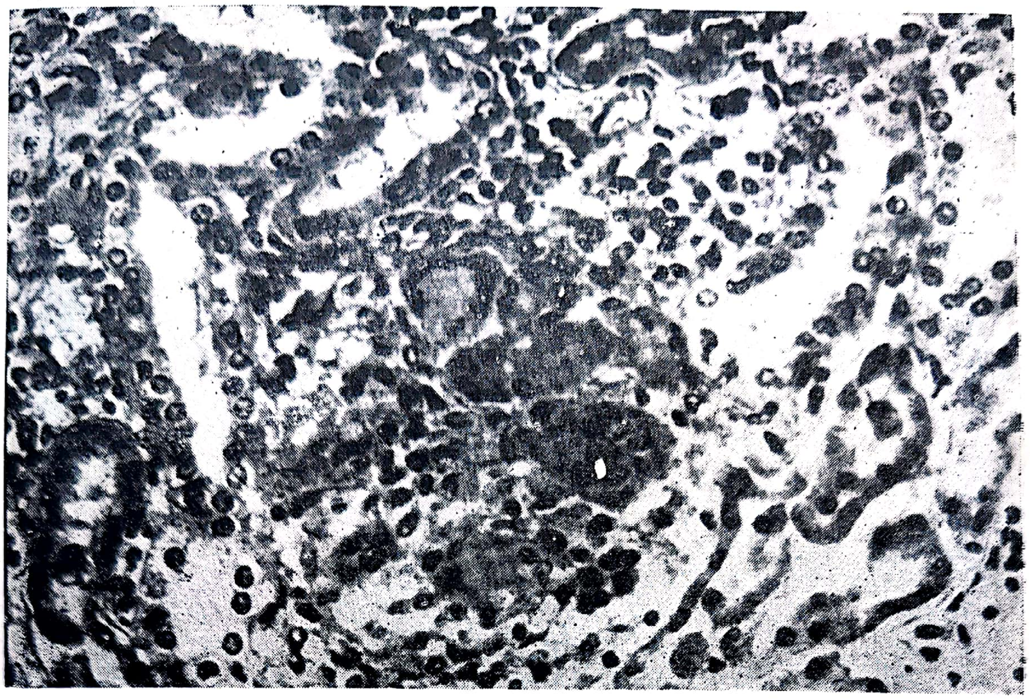


Fig. 2.32.— Sarcoidoză. Granuloame sarcoide în parenchimul renal, cu celule gigante Langhans.

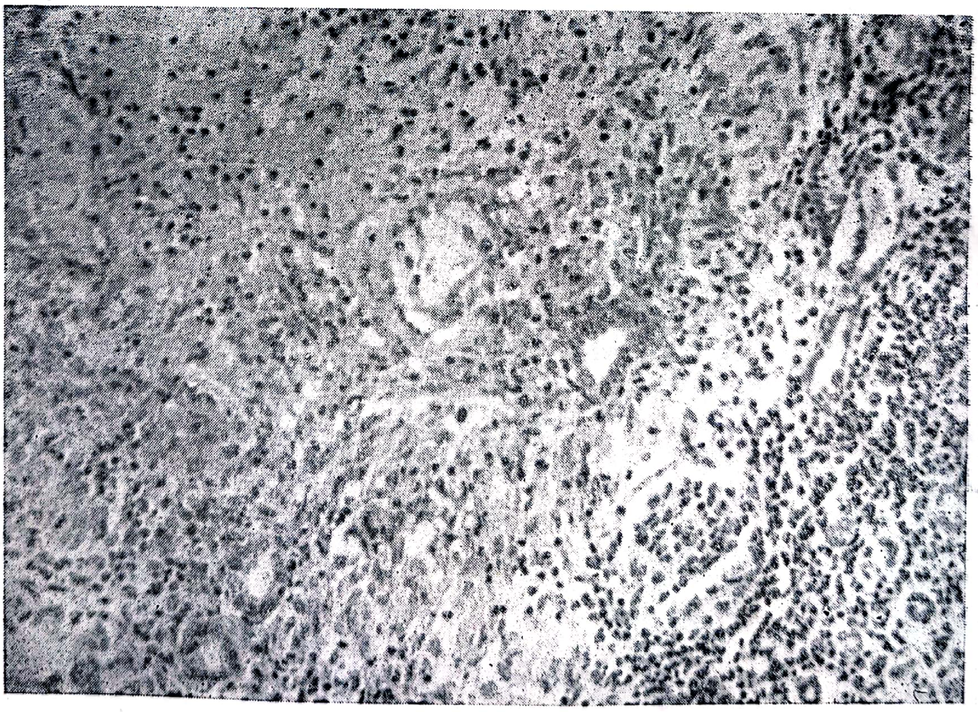


Fig. 2.33. — Sarcoidoză. Agregate de granuloame sarcoide în parenchimul renal, cu celule epitelioide.

Scanned with OKEN Scanner

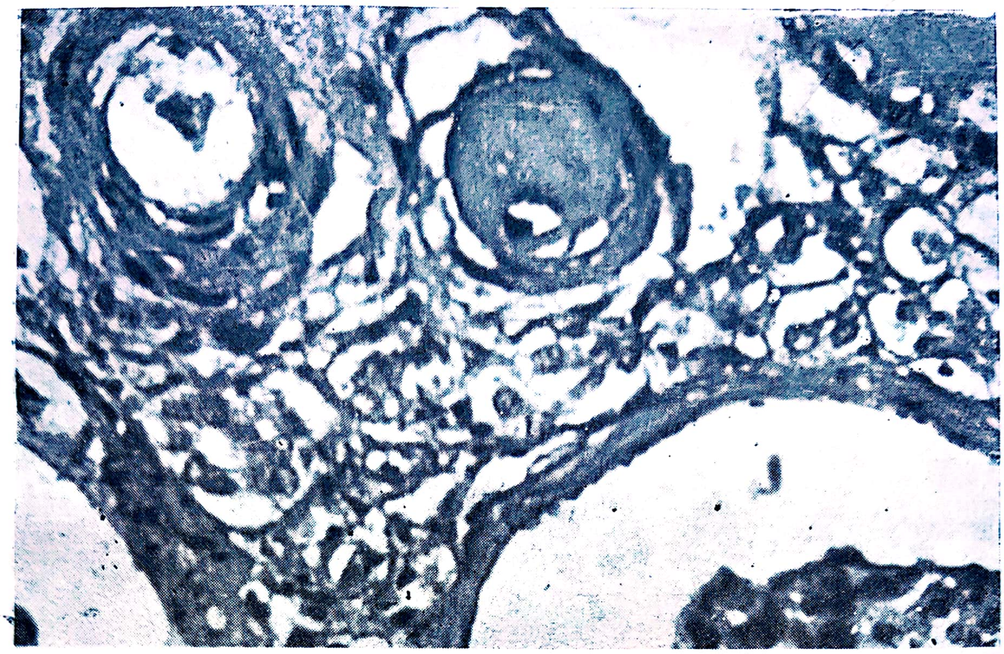


Fig. 3.1. — Nefroangioscleroză benignă. Arteriolohialinoză cu îngroşarea peretelui şi reducerea lumenului arteriolar.

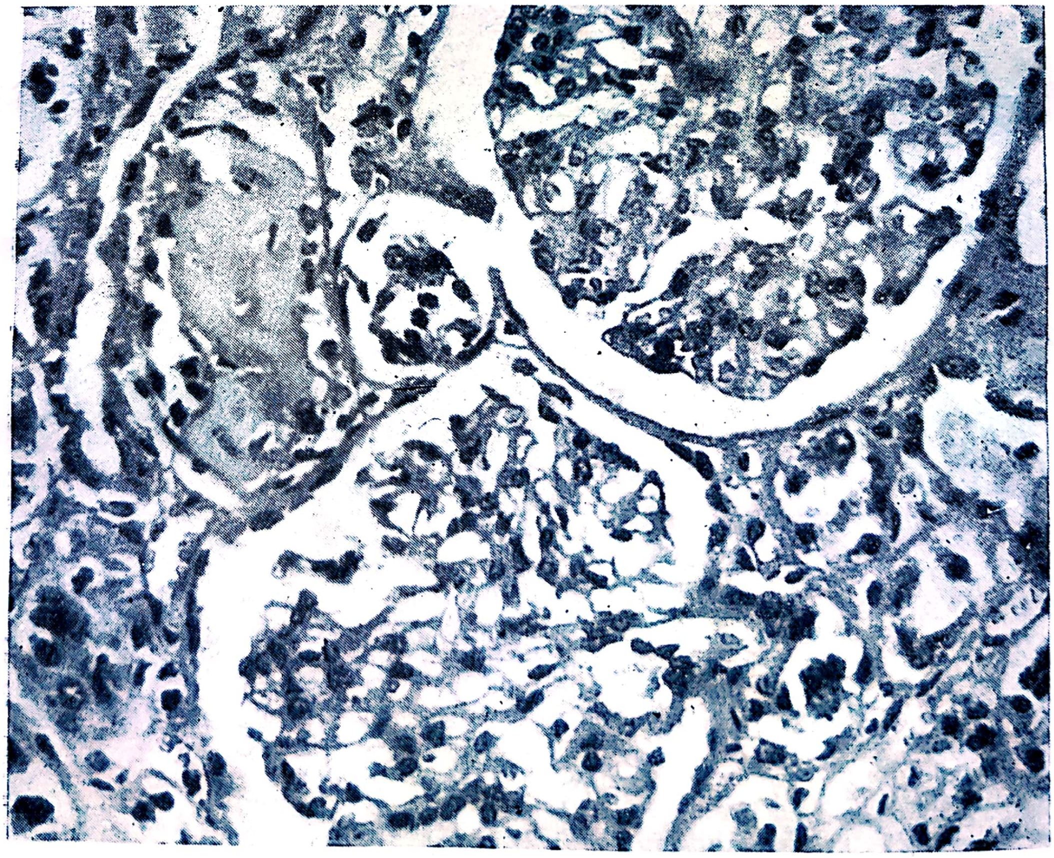


Fig. 3.2. — Nefroangioscleroză benignă. Hialinoza arteriolelor hilului glomerular.

Scanned with OKEN Scanner

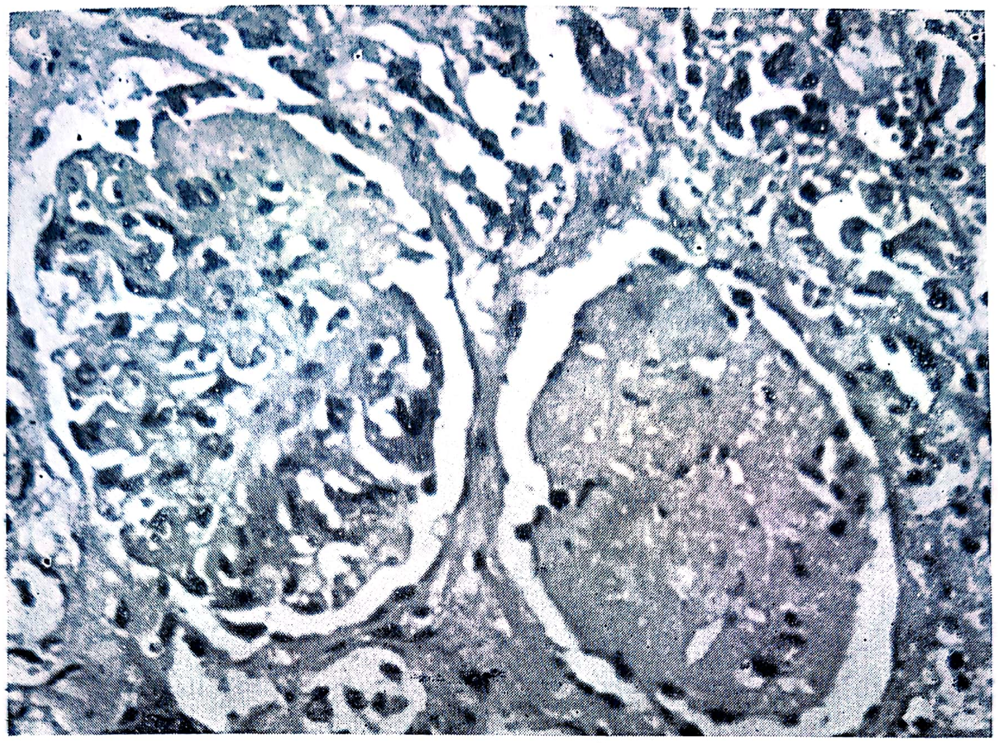


Fig. 3.3. — Nefroangioscleroză benignă. Glomeruli cu hialinizări segmentare și globale.

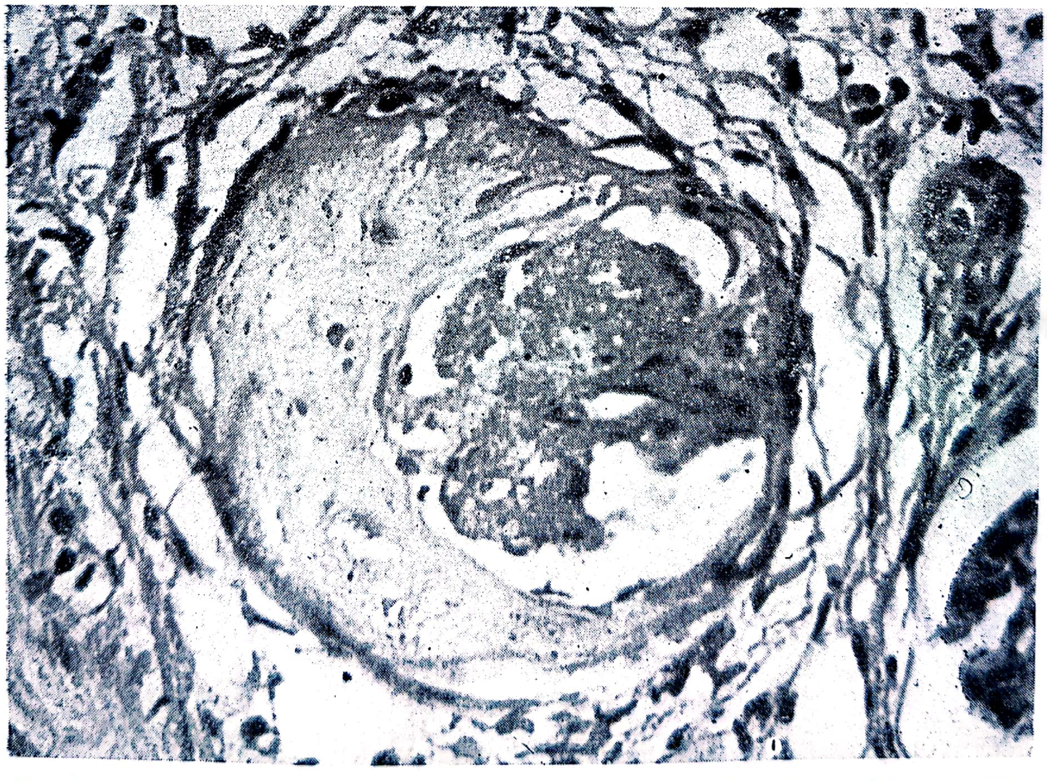


Fig. 3.4. — Nefroangioscleroză benignă. Manta de material hialin cu blocarea spațiului de filtrare și atrofia ghemului capilar glomerular.

Scanned with OKEN Scanner

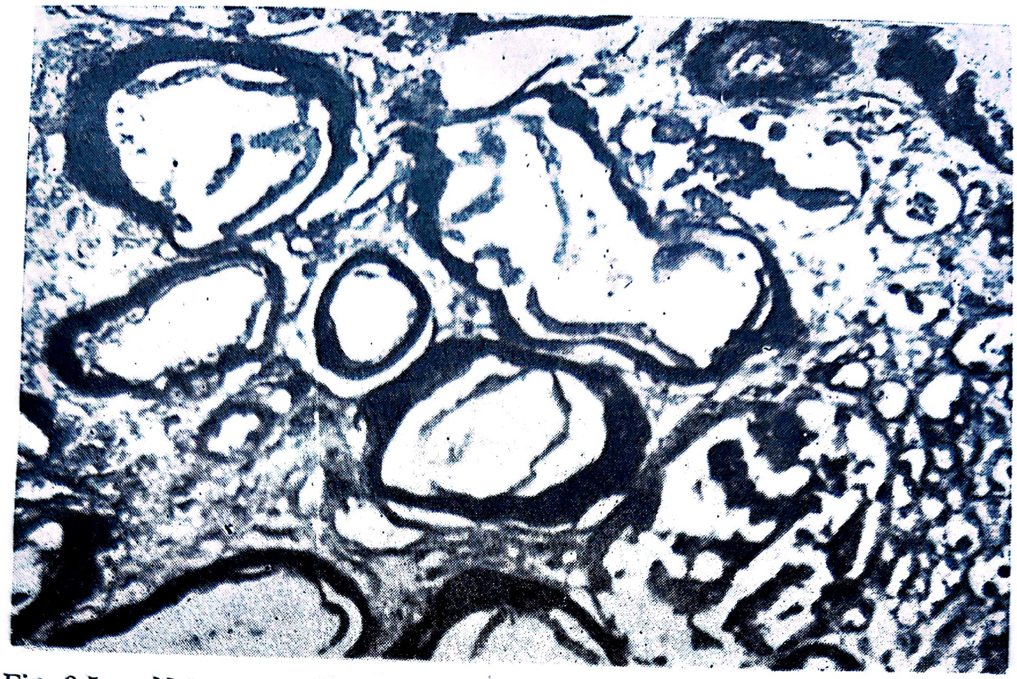


Fig. 3.5. — Nefroangioscleroză benignă. Îngroșări ale membranelor bazale tubulare. Colorație PAS.

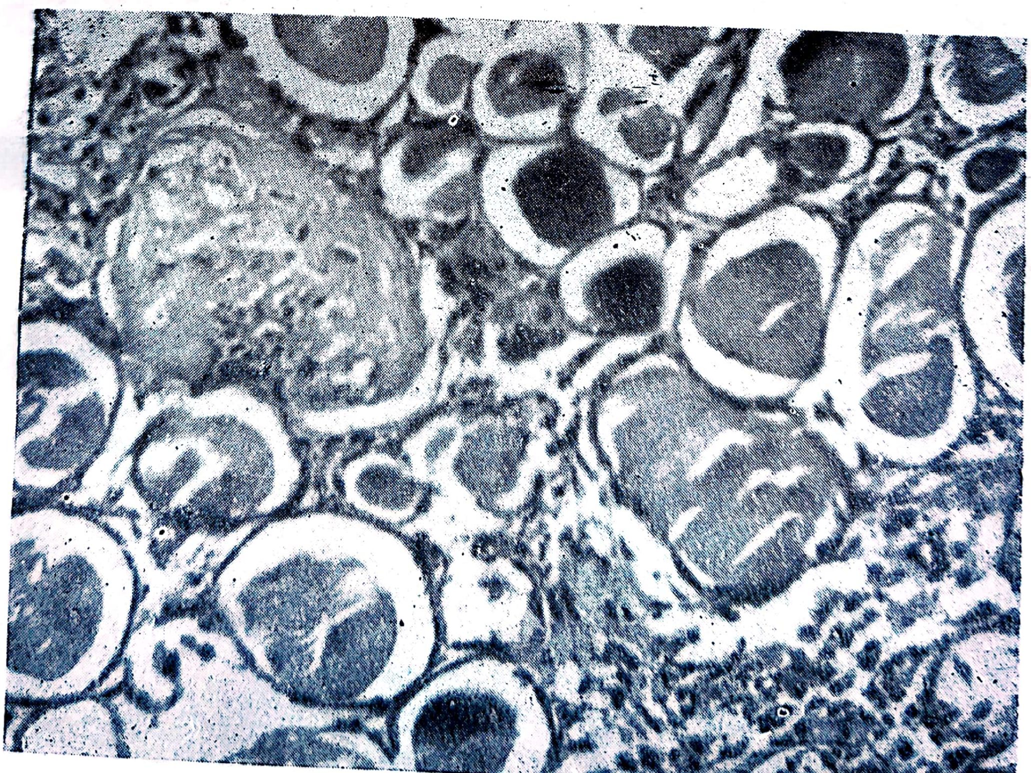


Fig. 3.6. — Nefroangioscleroză benignă. Dilatări tubulare cu frecvenți cilindri hialini.

Scanned with OKEN Scanner

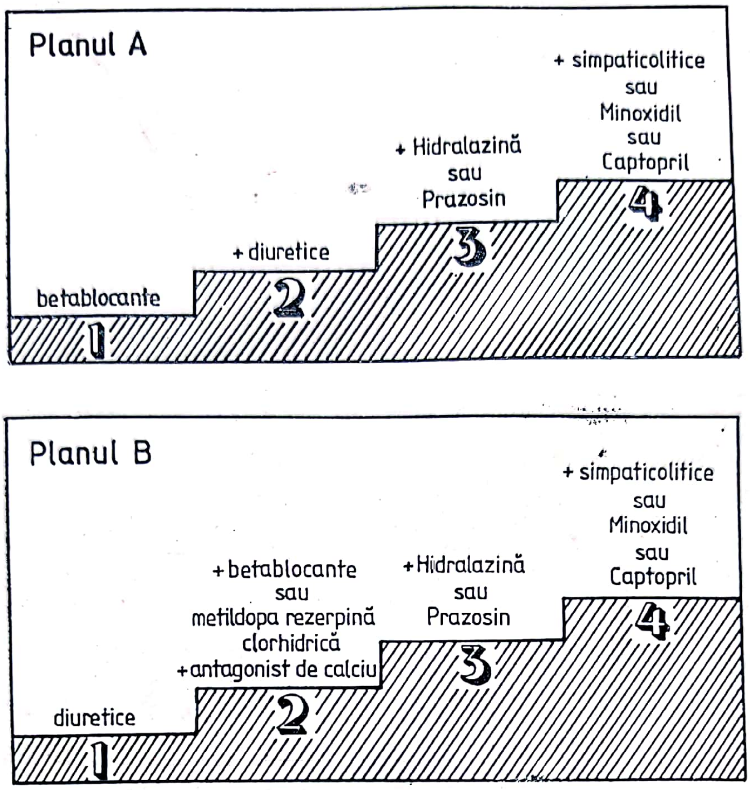


Fig. 3.7. — Tratamentul în trepte al hipertensiunii arteriale.

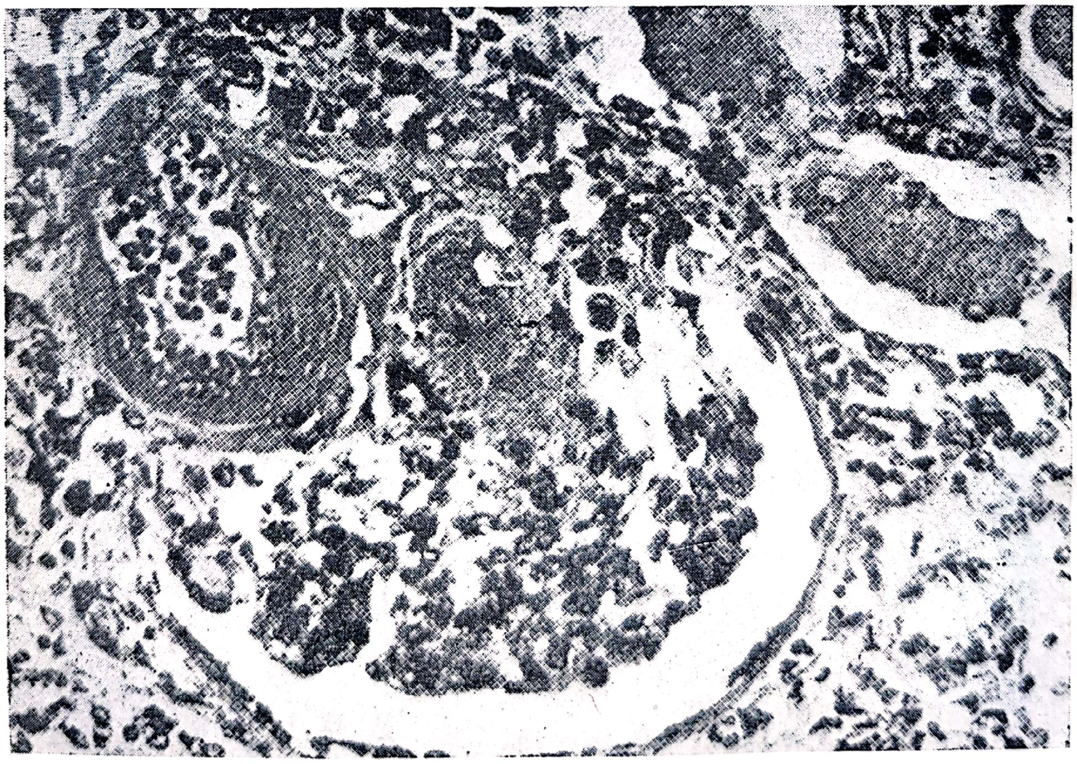


Fig. 3.8. — Nefroangiscleroză malignă. Arteriolonecroză: necroza fibrinoidă a peretelui arteriolei aferente a hilului glomerular.

Scanned with OKEN Scanner

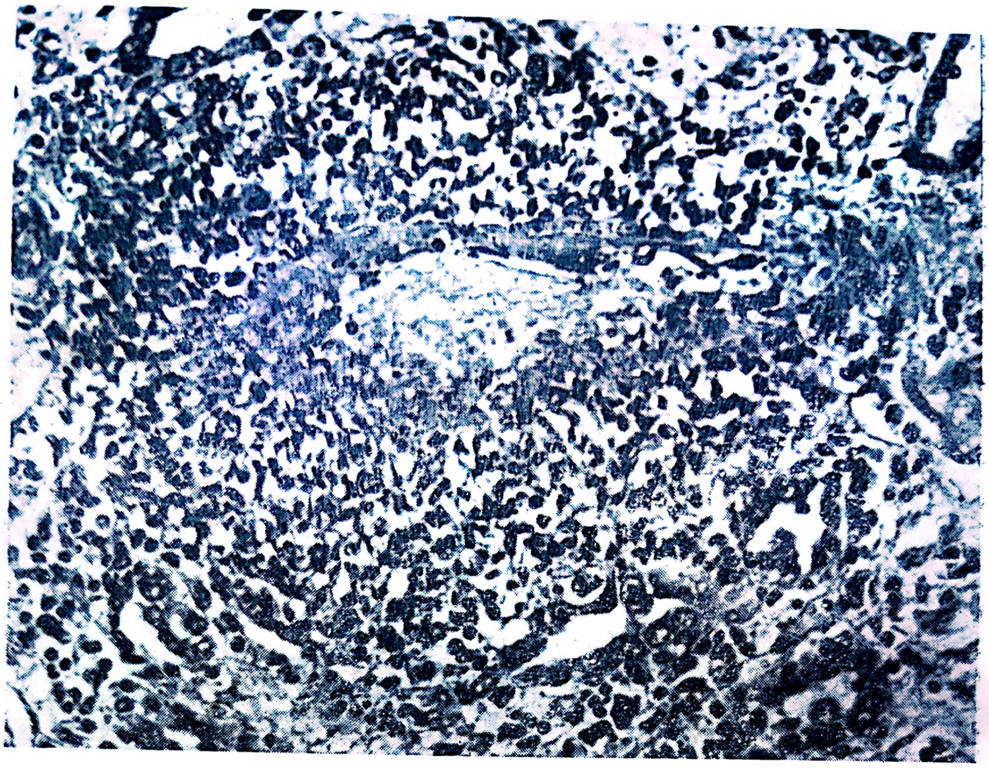


Fig. 3.9. — Poliarterită nodoasă. Infiltrat inflamator intramural și perivascular, cu necroză fibrinoidă a peretelui arterial.

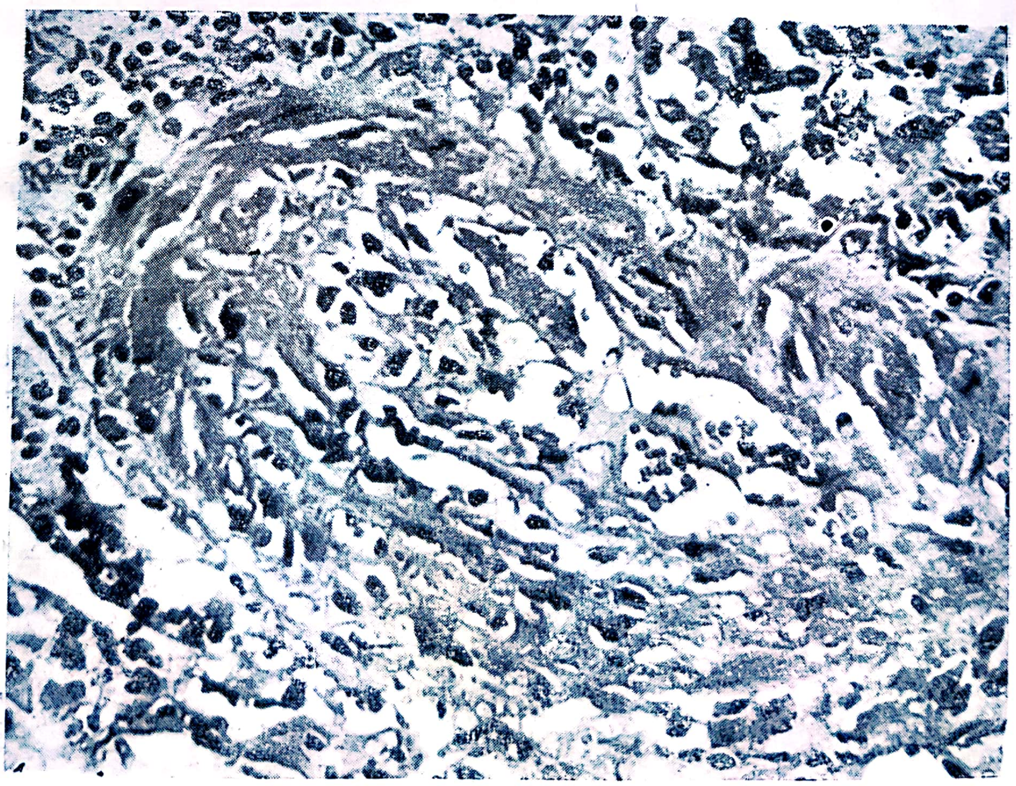


Fig. 3.10. — Poliarterită nodoasă. Tromb arterial pe cale de organizare cu recanalizare multicanalară.

Scanned with OKEN Scanner

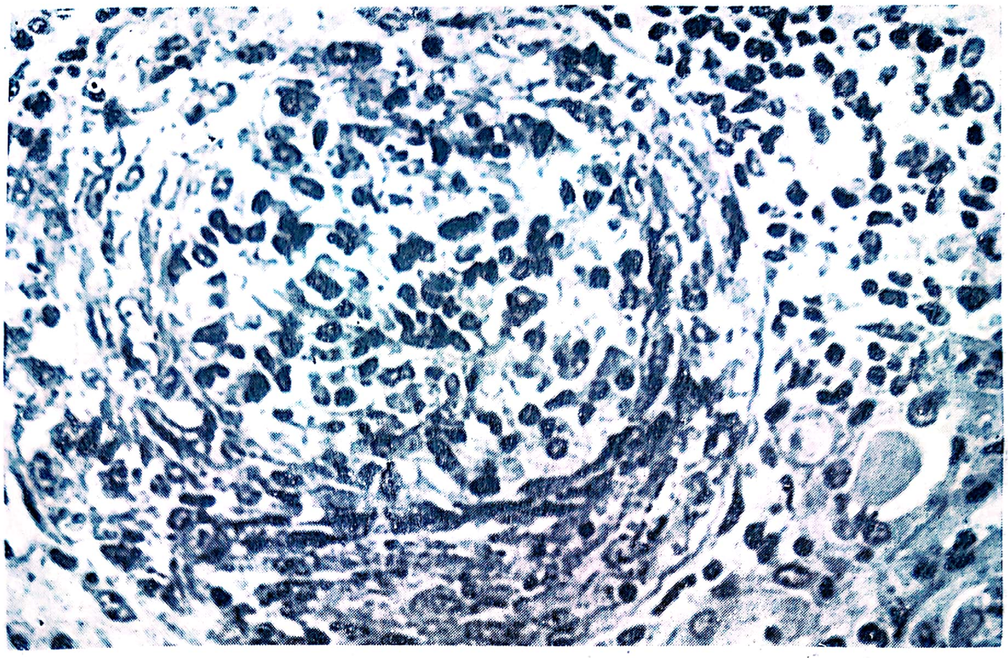


Fig. 3.11. — Poliarterită nodoasă. Glomerulită proliferativ-alterativă cu necroze fibrinoide ale capilarelor. Semilune epiteliale.

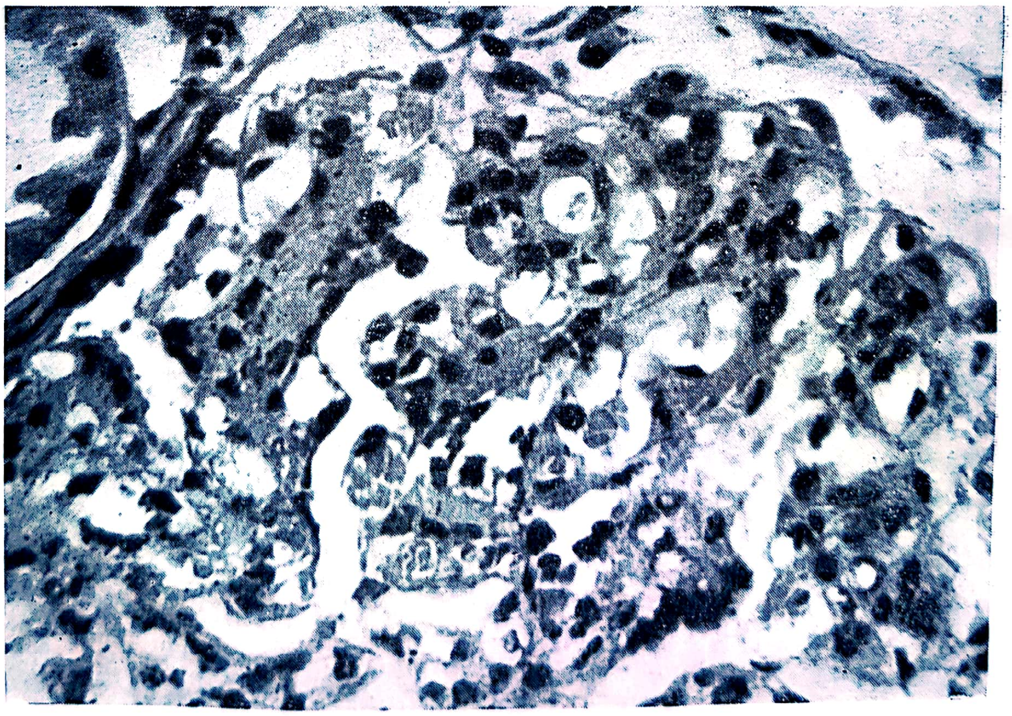


Fig. 3.12. — Sindrom hemolitic uremic. Glomeruli cu necroze segmentare de anse capilare și hemoragii intraglomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

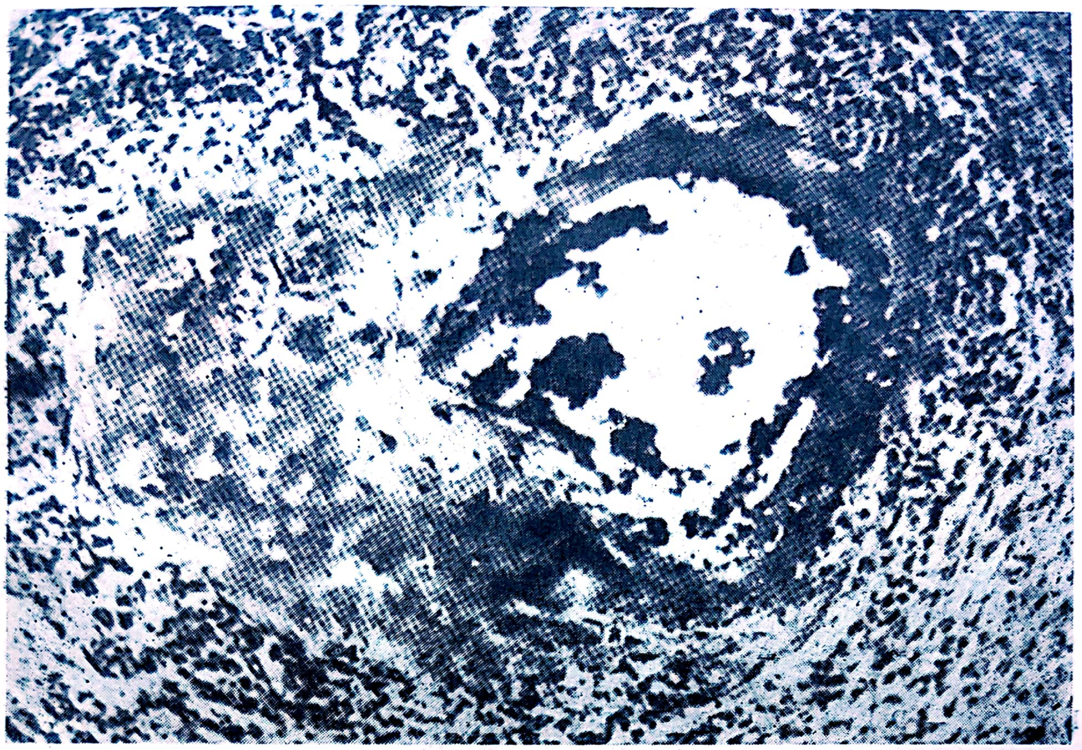


Fig. 3.13. — Angeită de hipersensibilitate. Necroză fibrinoidă a peretelui unei artere intrarenale de calibru mic, cu infiltrat inflamator intra- şi perivascular (angeită acută alergică).

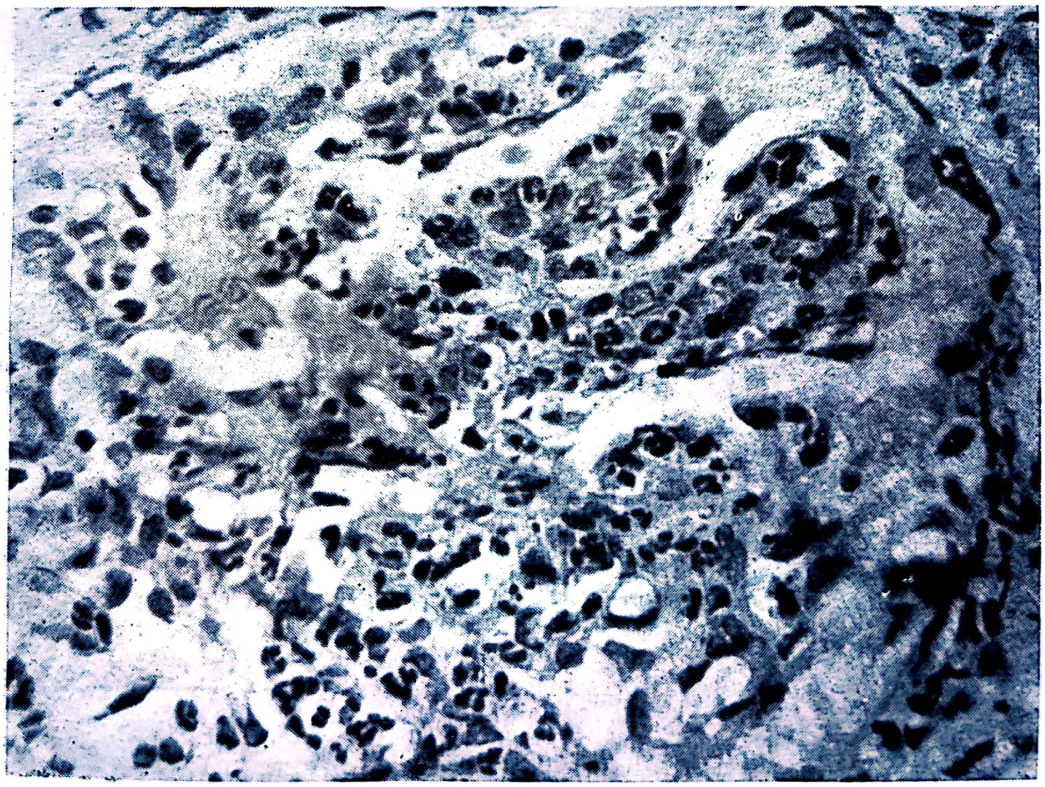


Fig. 4.1. — Endocardită bacteriană. Glomerulită exsudativă cu bogat infiltrat leucocitar.

Scanned with OKEN Scanner

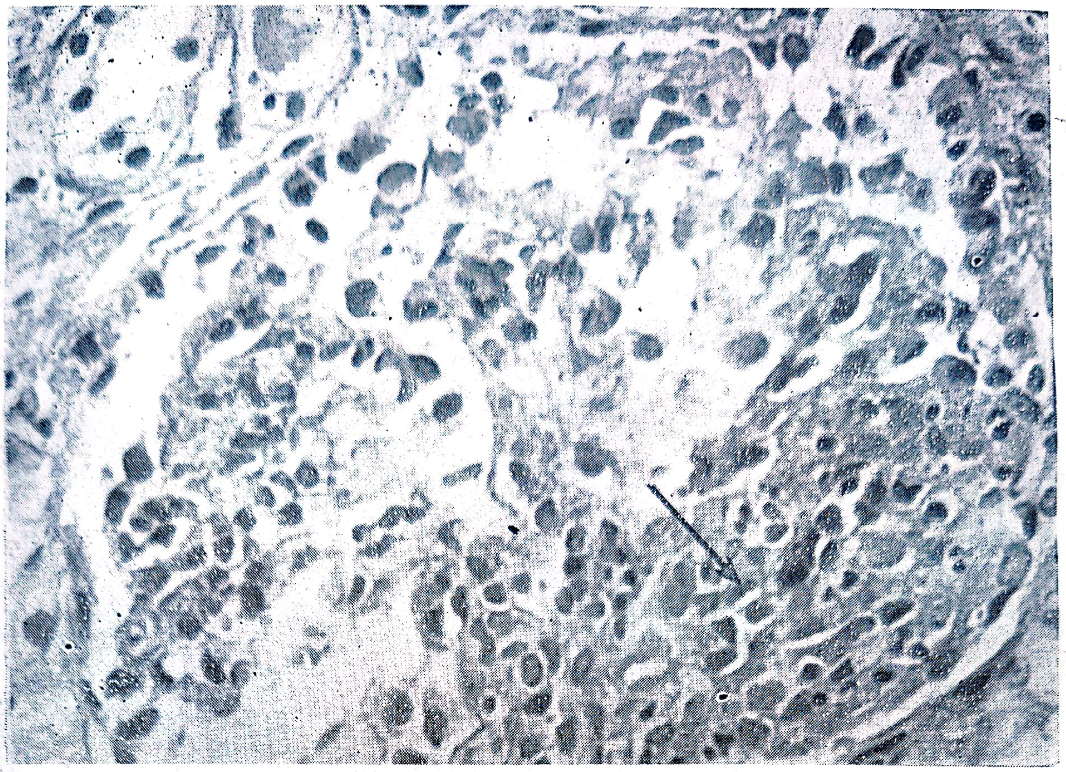


Fig. 4.2. — Endocardită bacteriană. Necroză fibrinoidă segmentară a capilarelor glomerulare.

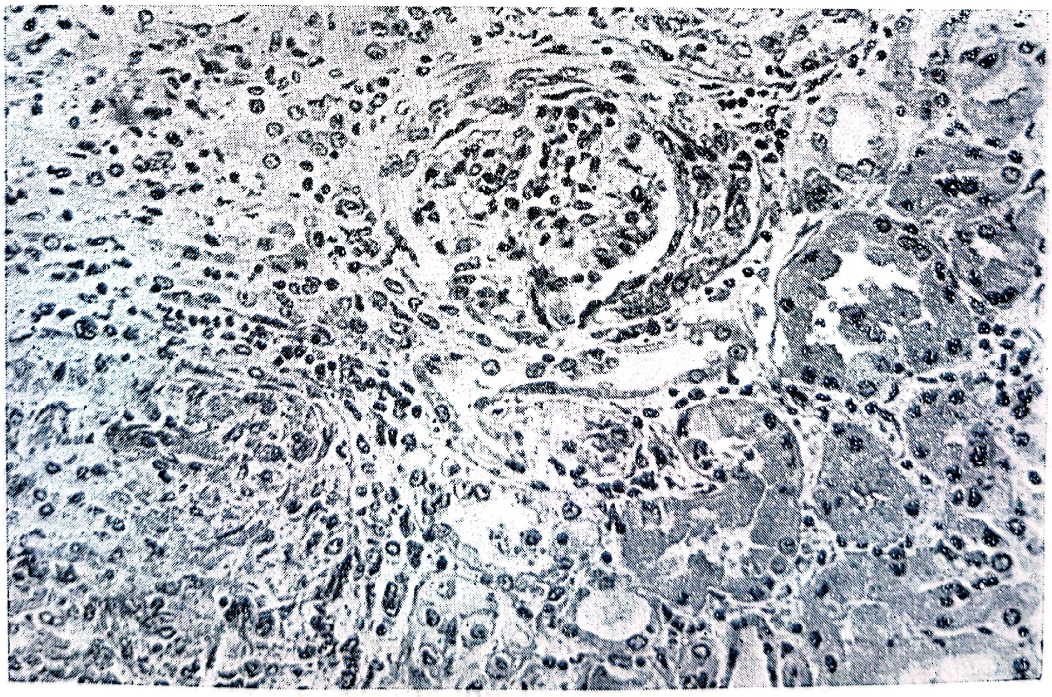


Fig. 4.3. — Endocardită bacteriană. Glomerulită extracapilară cu semilune epiteliale.

Scanned with OKEN Scanner

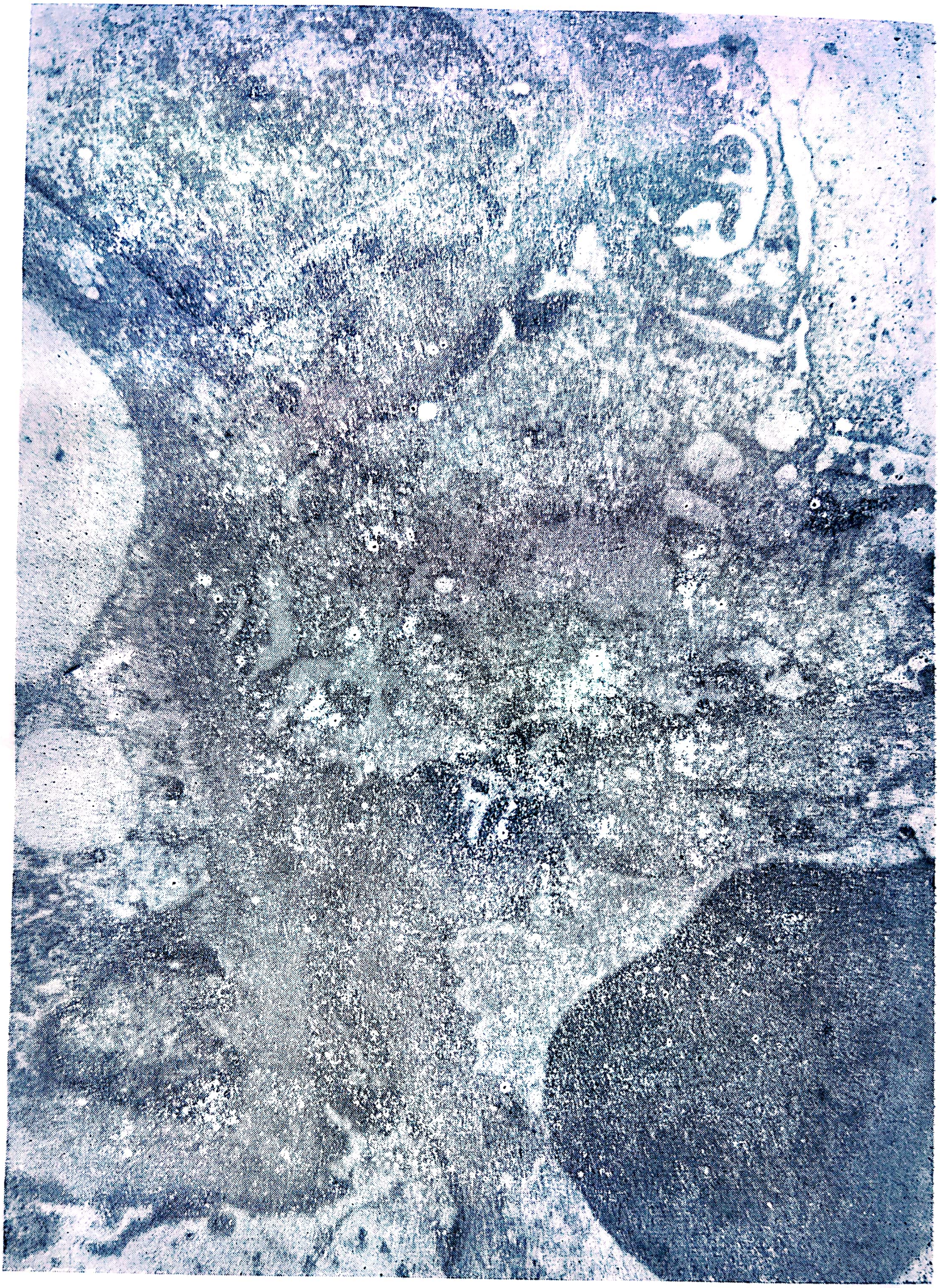


Fig. 4.4. — Endocardită bacteriană. Depozite electronodense subendoteliale la nivelul capilarului glomerular. ME × 10 000.

Scanned with OKEN Scanner

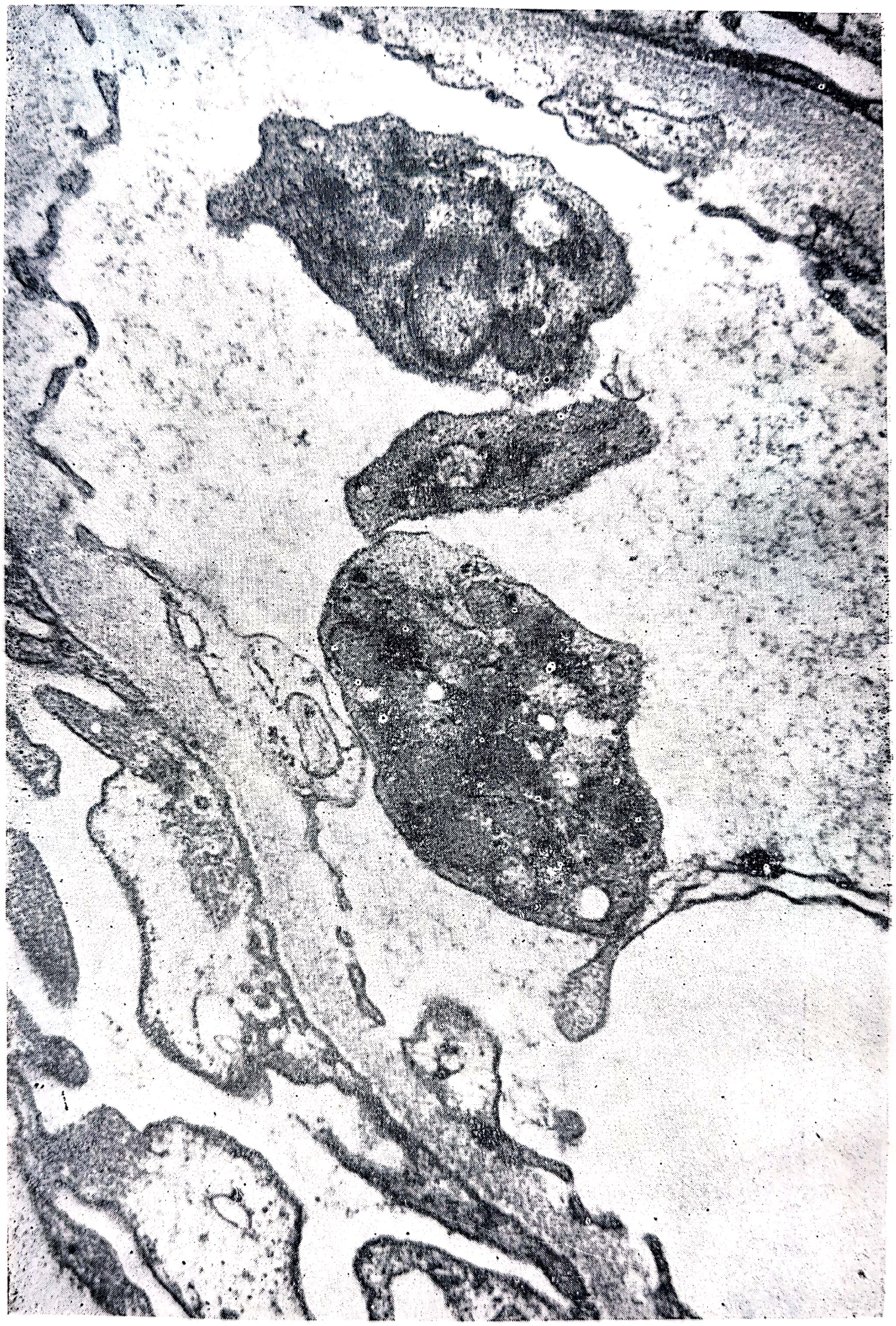


Fig. 4.5. — Endocardită bacteriană. Agregate trombocitare în lumenul capilarelor glomerulare renale. ME × 10 000.

Scanned with OKEN Scanner

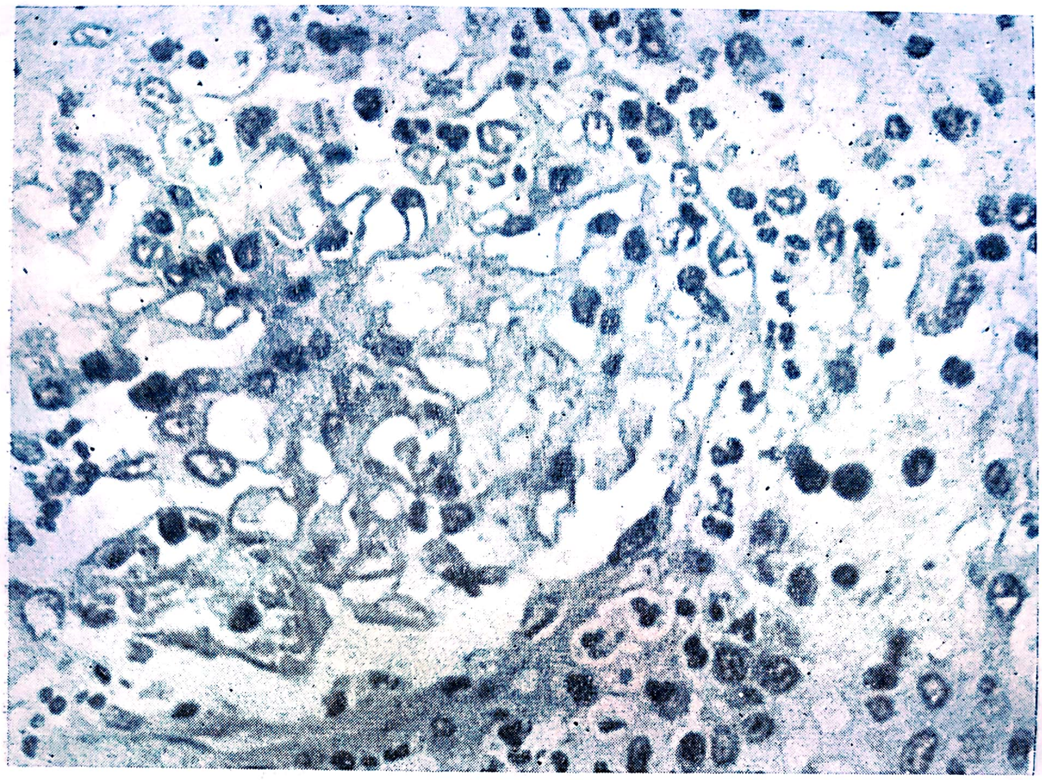


Fig. 4.6. — Septicemie. Glomerulită şi periglomerulită acută cu bogat infiltrat inflamator granulocitar.

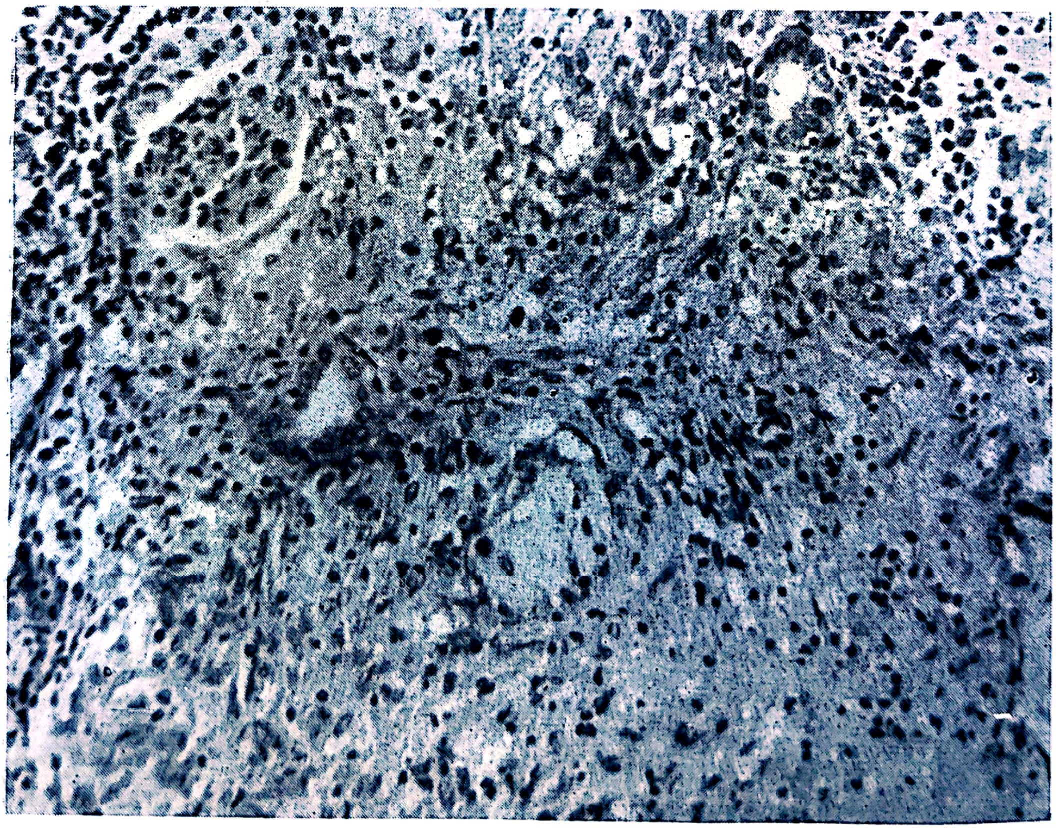


Fig. 4.7. — Tuberculoză renală. Foliculi epitelioizi cu început de cazeificare.

Scanned with OKEN Scanner

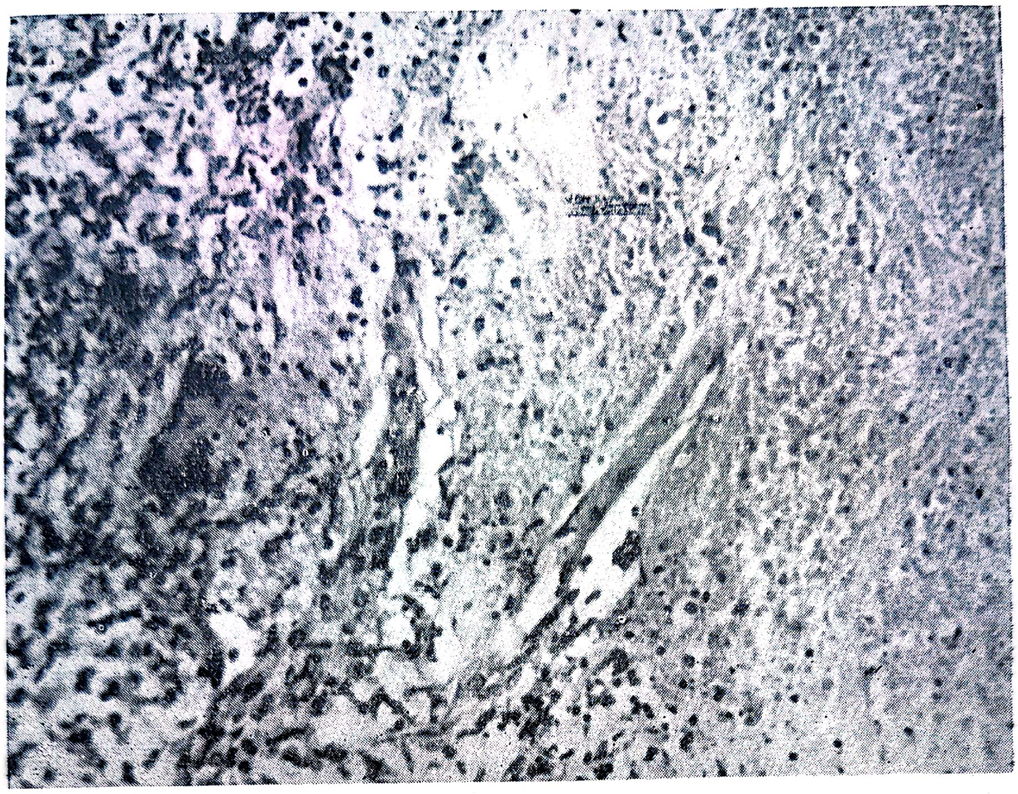


Fig. 4.8. — Tuberculoză renală alterativ-cazeoasă, cu remanieri gigantoepitelioide la periferia focarelor de cazeificare.

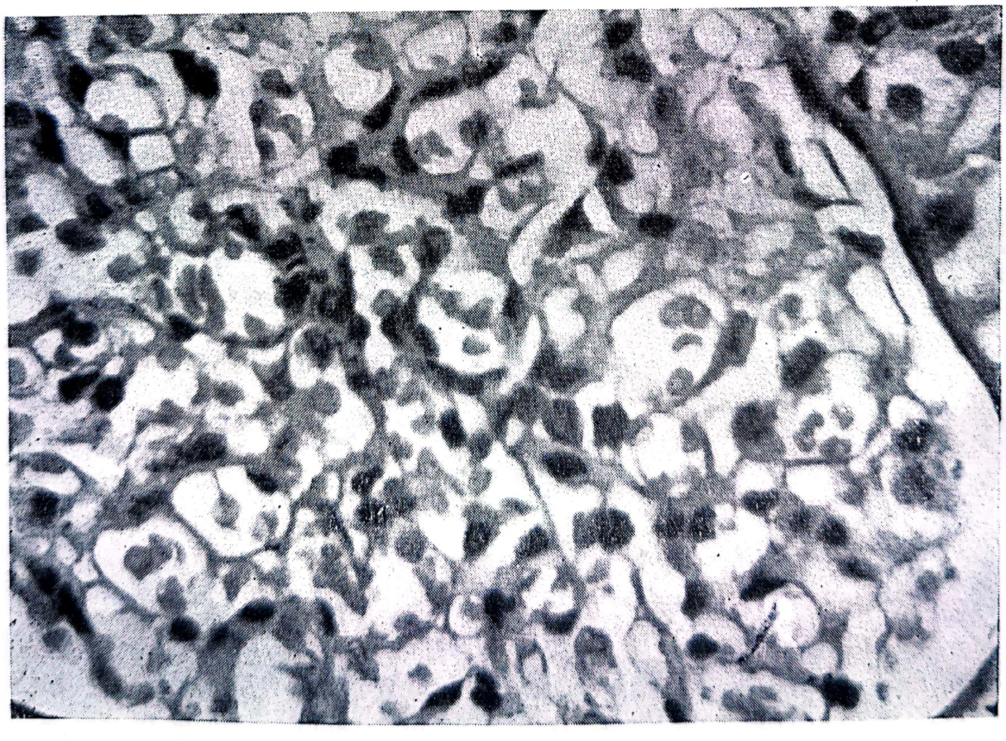


Fig. 4.9. — Leptospiroză. Hemoragii intraglomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

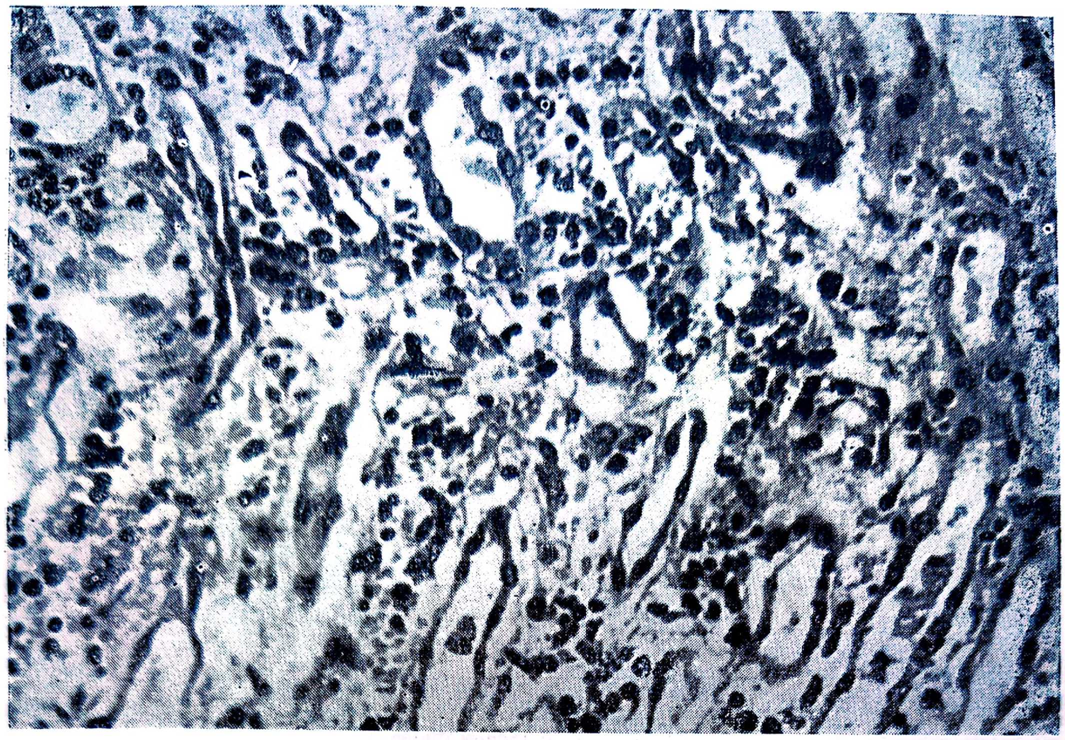


Fig. 4.10. — Difterie. Nefrită interstiţială acută. Infiltrat difuz limfoplasmocito-granulocitar interstiţial cu hiperemie.

Fig. 4.11. — Difterie. Tubi renali. Degenerescenţă granulovacuolară la nivelul nefrocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

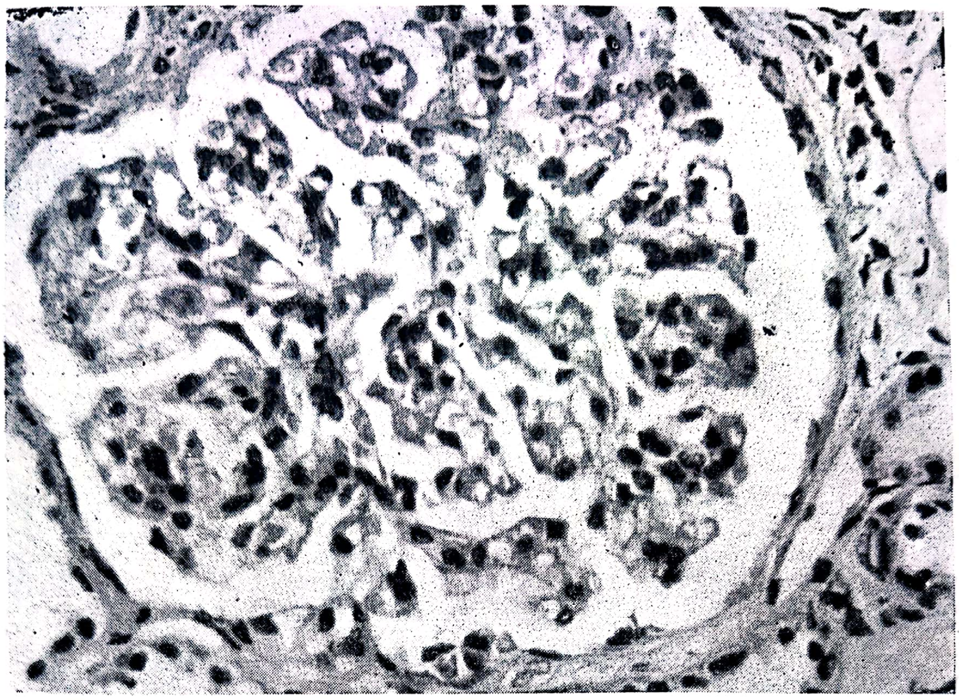


Fig. 4.12. — Glomerulonefrită proliferativă endoteliomezangială în cursul infecției cu virus herpetic.

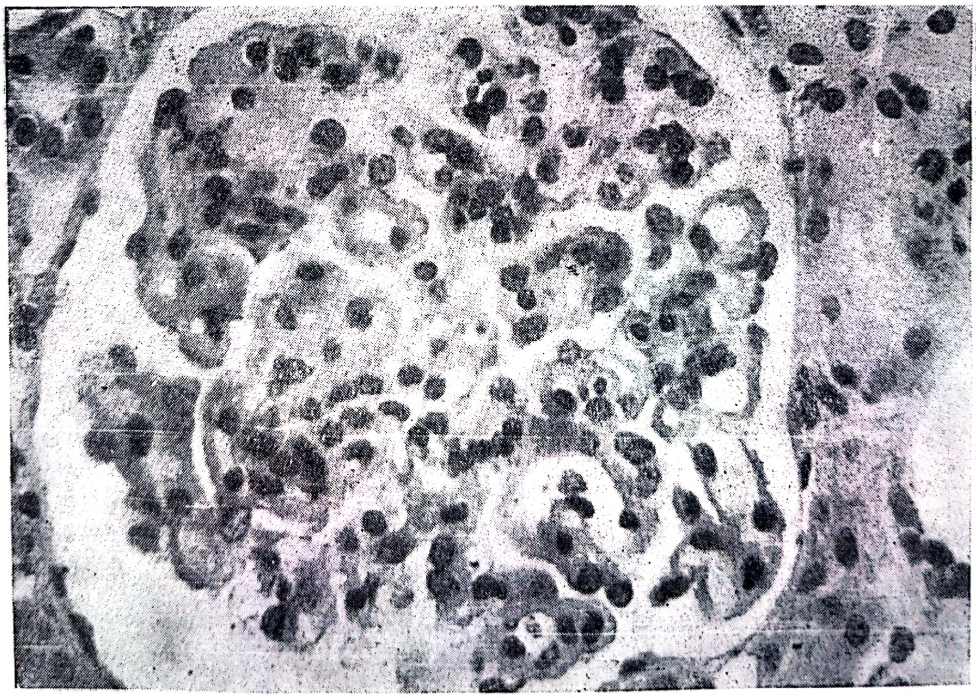


Fig. 4.13. — Glomerulonefrită proliferativ-membranoasă în cursul malariei.

Scanned with OKEN Scanner

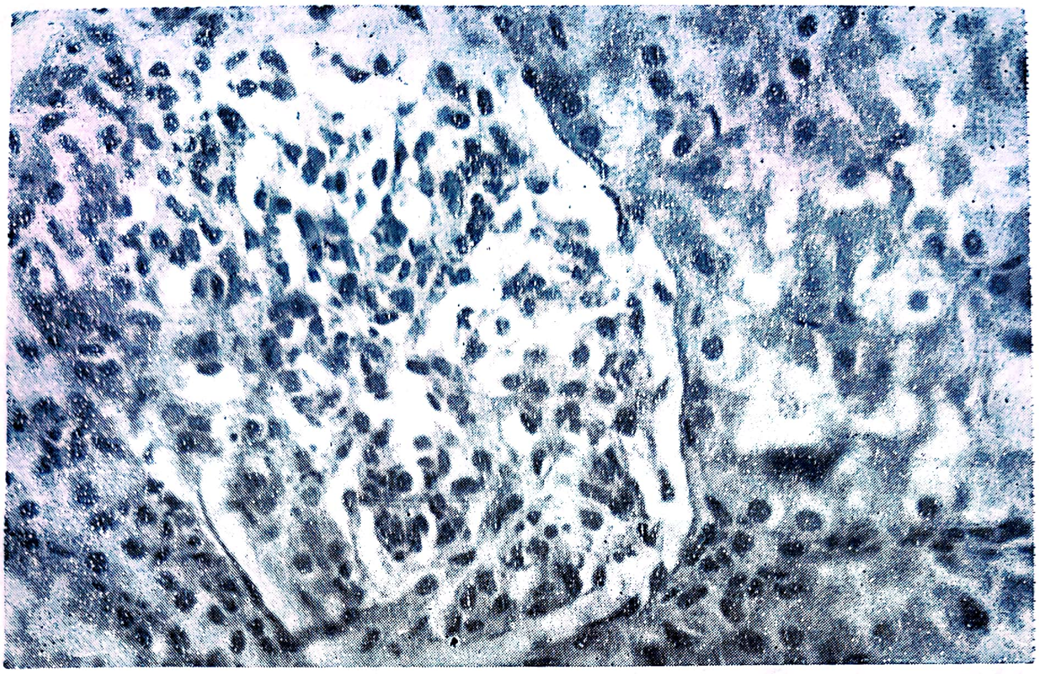


Fig. 4.14. — Trichineloză. Glomerulită proliferativ-exsudativă.

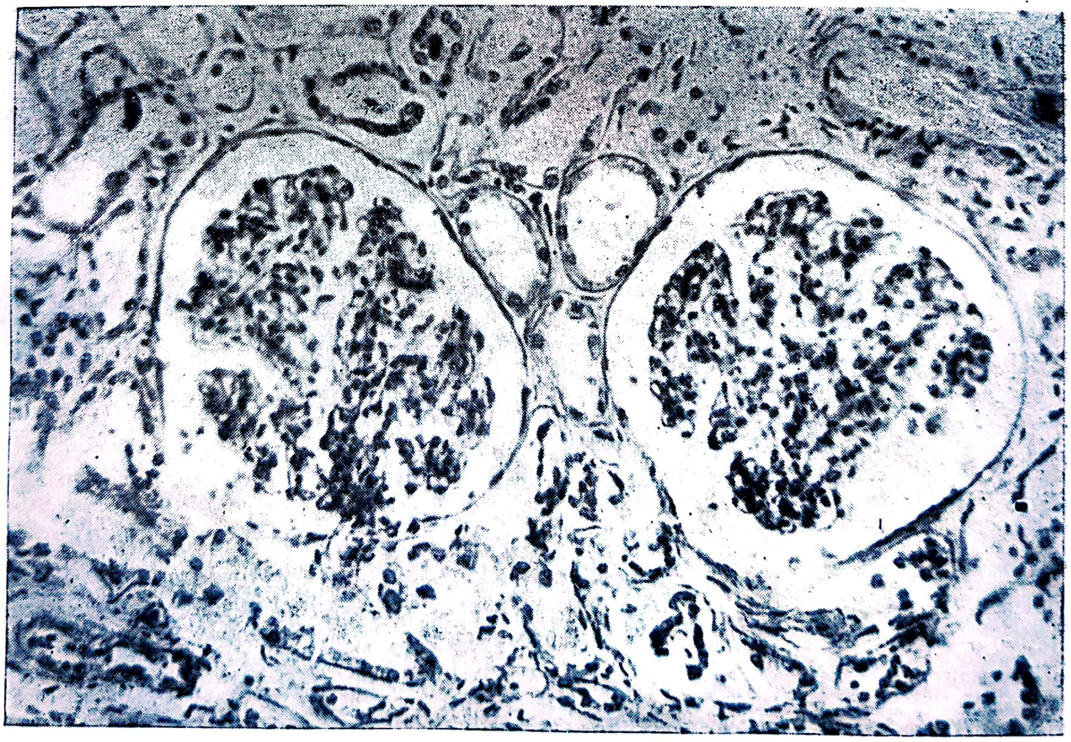


Fig. 4.15. — Trichineloză. Glomerulită proliferativă endoteliomezangială.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 4.16.—Trichineloză. Depozite electronodense subendoteliale la nivelul membranelor bazale ale capilarelor glomerulare. ME × 16 400.

Scanned with OKEN Scanner

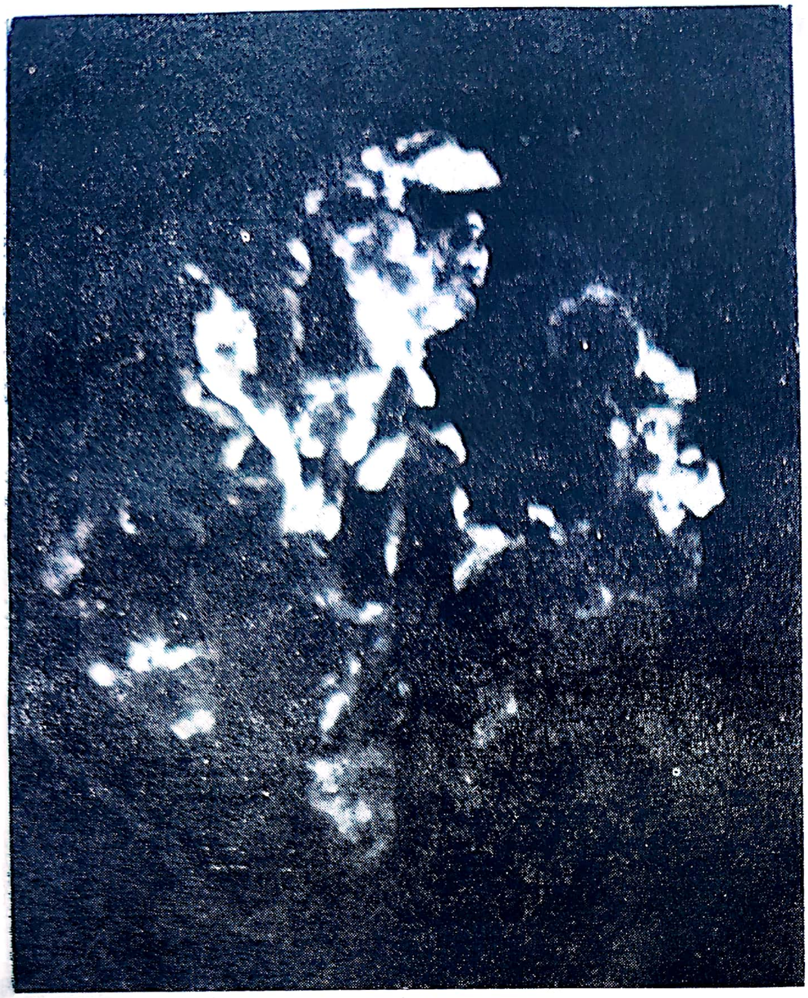


Fig. 4.17.— Trichineloză. Depozite granulare de IgG la nivelul capilarelor glomerulare.

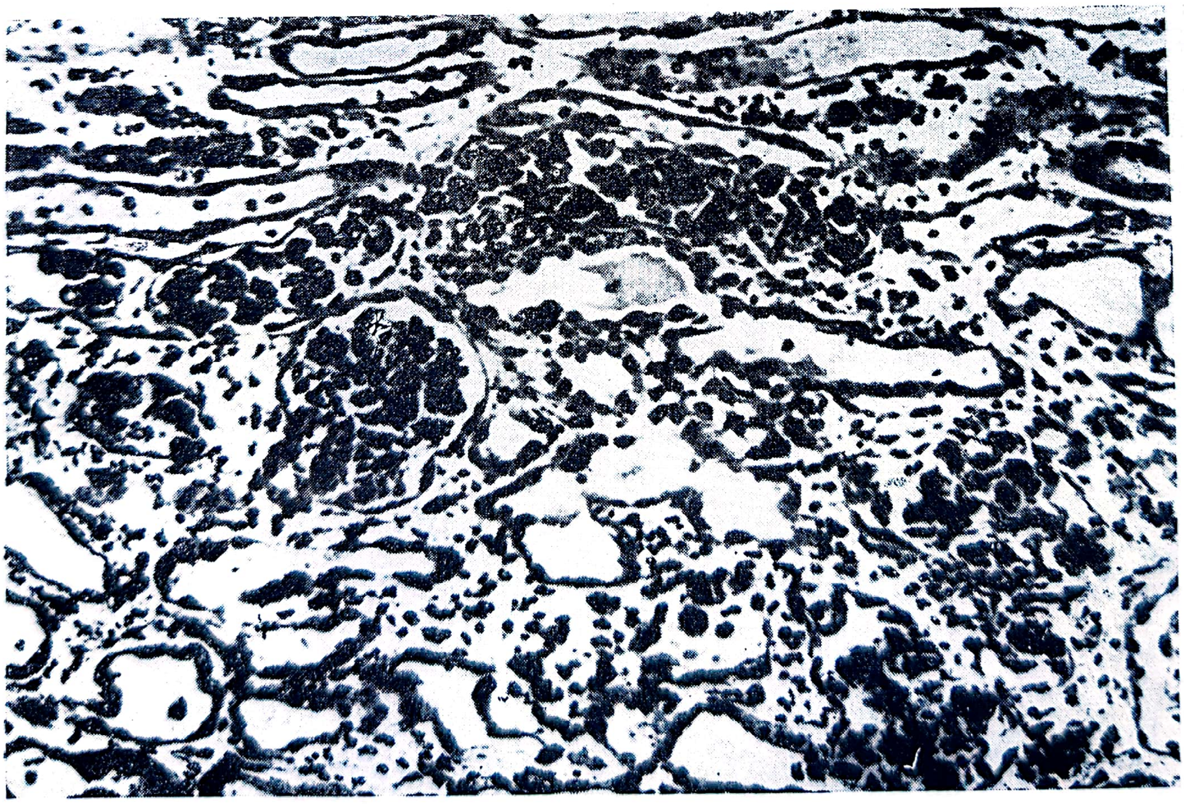


Fig. 7.1. — Intoxicaţie cu mercur. La nivelul rinichiului: necroze tubuloglomerulare extinse, cu focare de calcificare. Edem interstiţial şi infiltrat inflamator cronic.

Scanned with OKEN Scanner

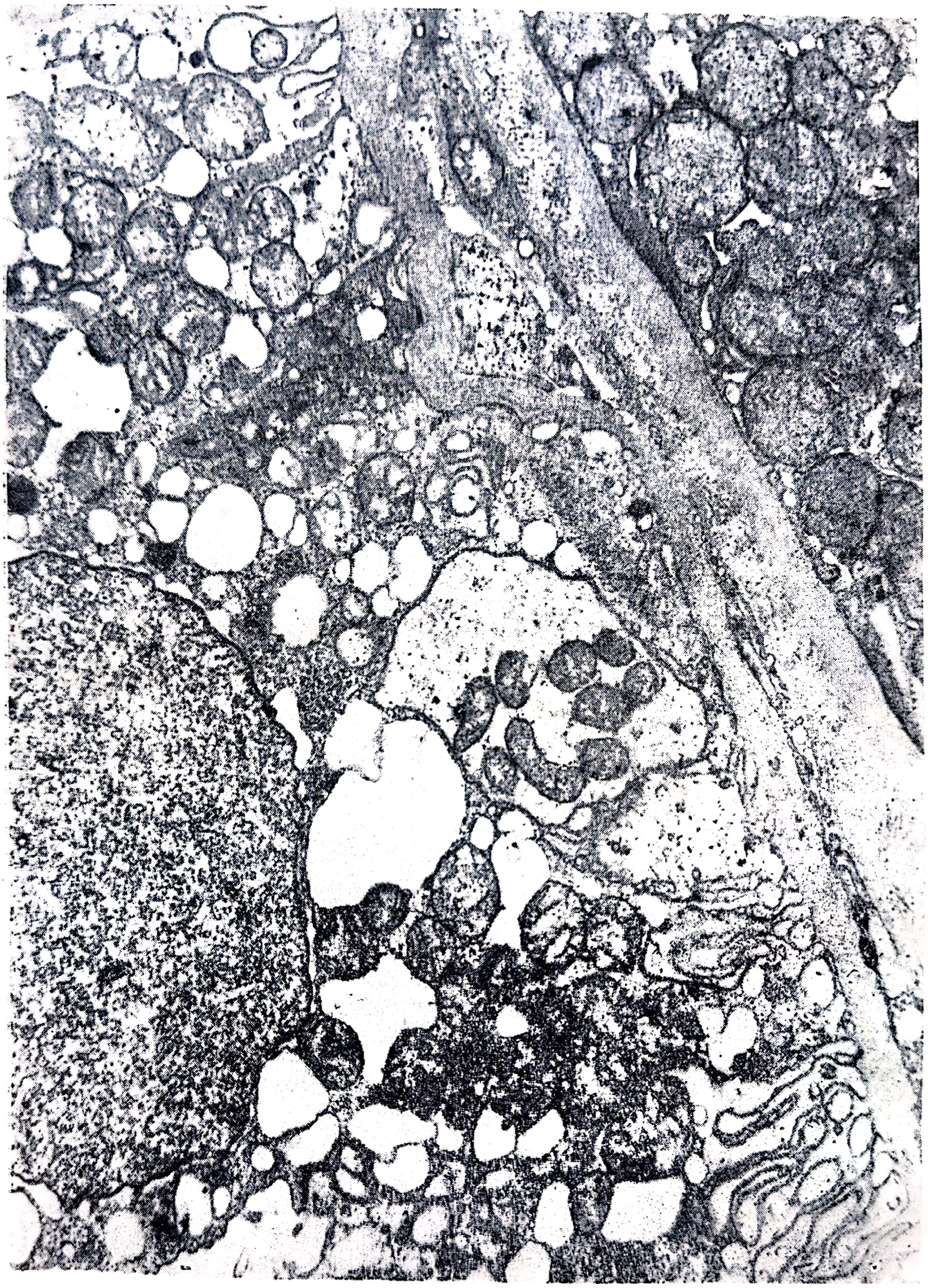


Fig. 7.2. — Intoxicaţie cu mercur. La nivelul nefrocitelor, se observă dilatarea reticulului endoplasmic, cu liza cristelor mitocondriale. ME × 10 000.

Scanned with OKEN Scanner

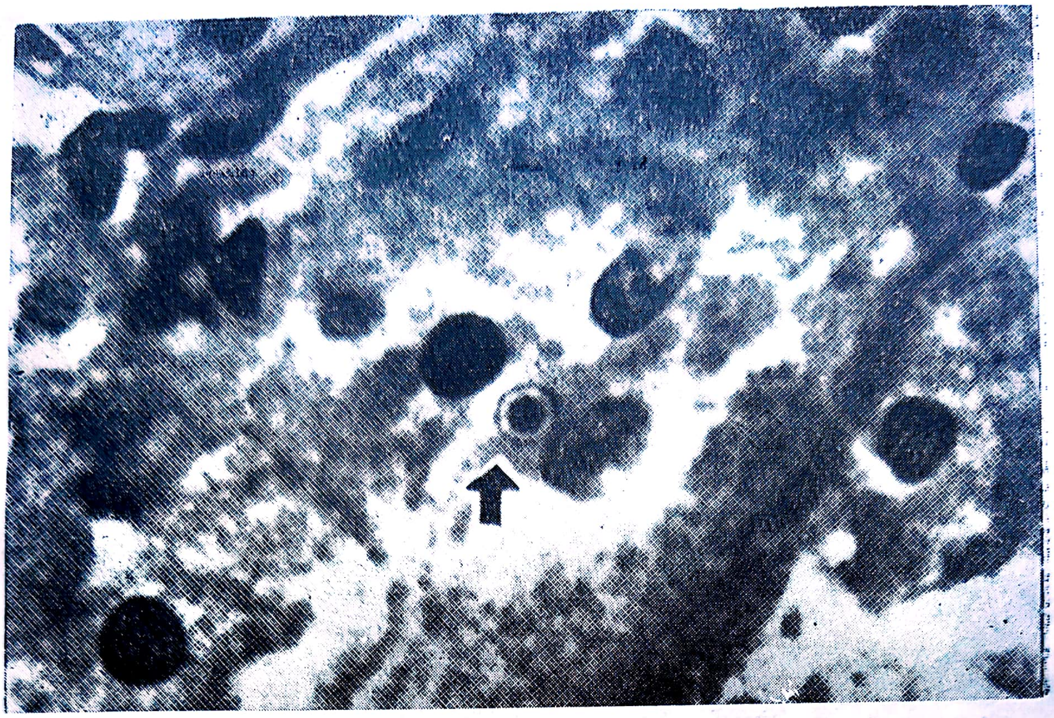


Fig. 7.3. — Intoxicaţie cu bismut. Incluzii de bismut în epiteliul tubilor contorţi proximali (Allen).

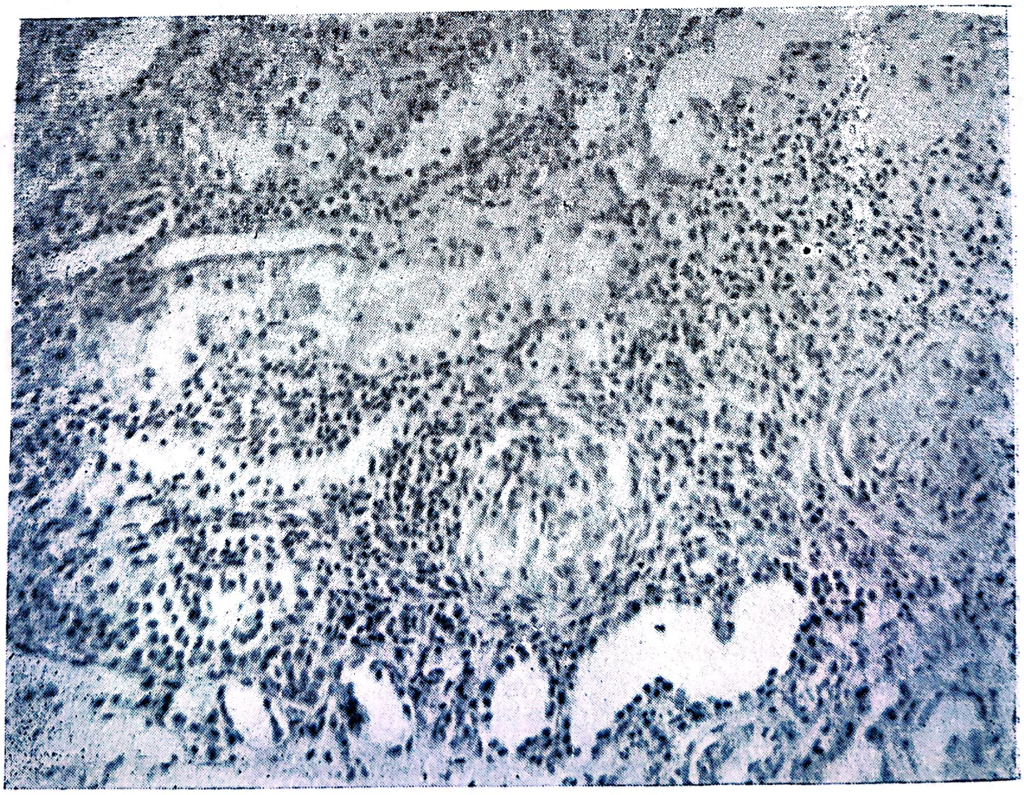


Fig. 7.4. — Nefropatie analgezică. Infiltrat inflamator cronic difuz interstiţial.

Scanned with OKEN Scanner

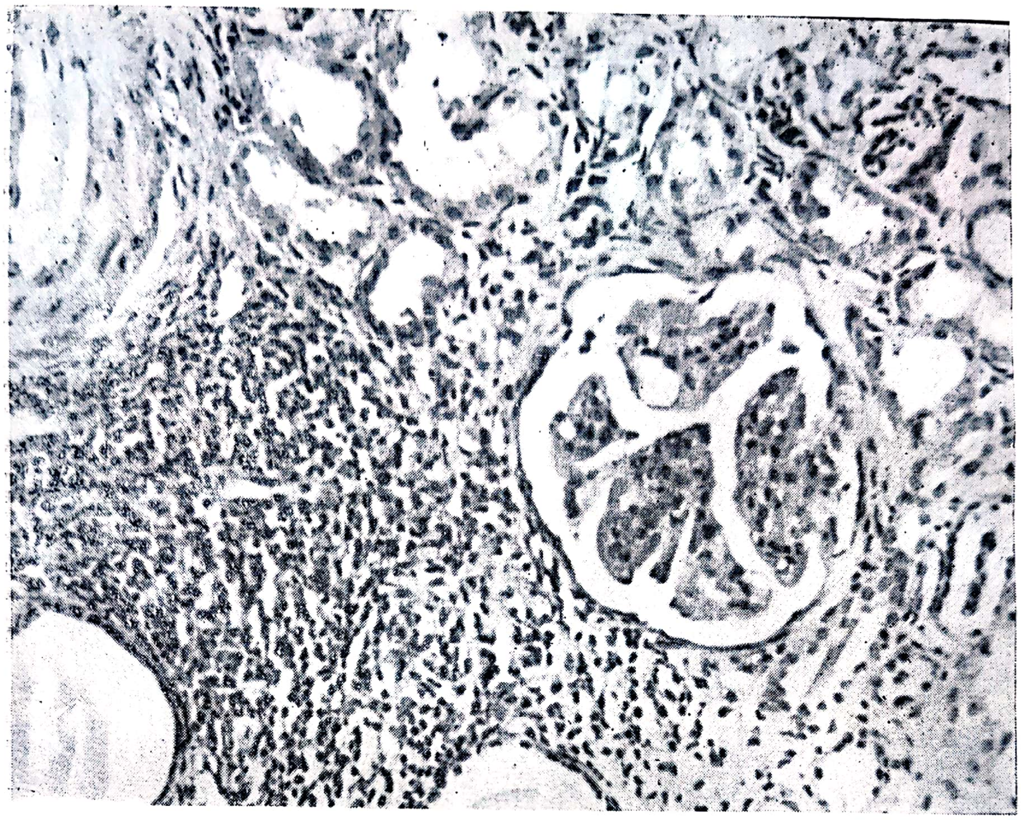


Fig. 7.5. — Nefropatie analgezică. Infiltrat inflamator cronic micronodular interstițial, cu reacție sclerogenă.

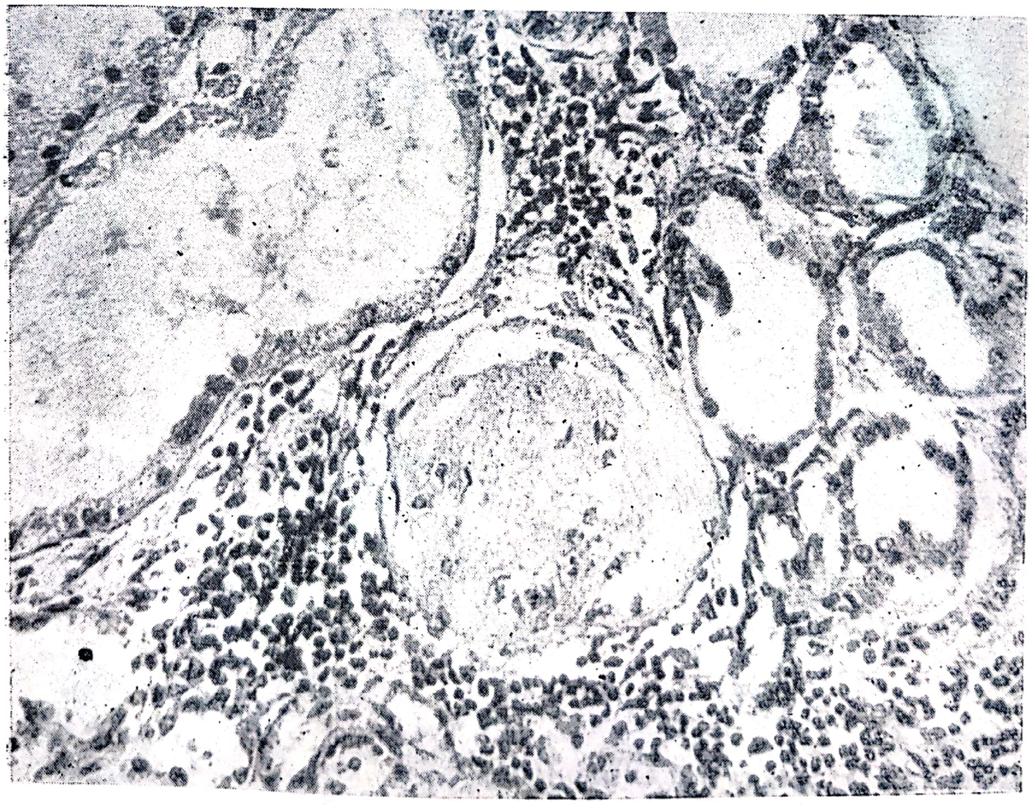


Fig. 7.6.— Nefropatie analgezică. Glomeruli hialinizați, cu atrofii și dilatări tubulare.

Scanned with OKEN Scanner

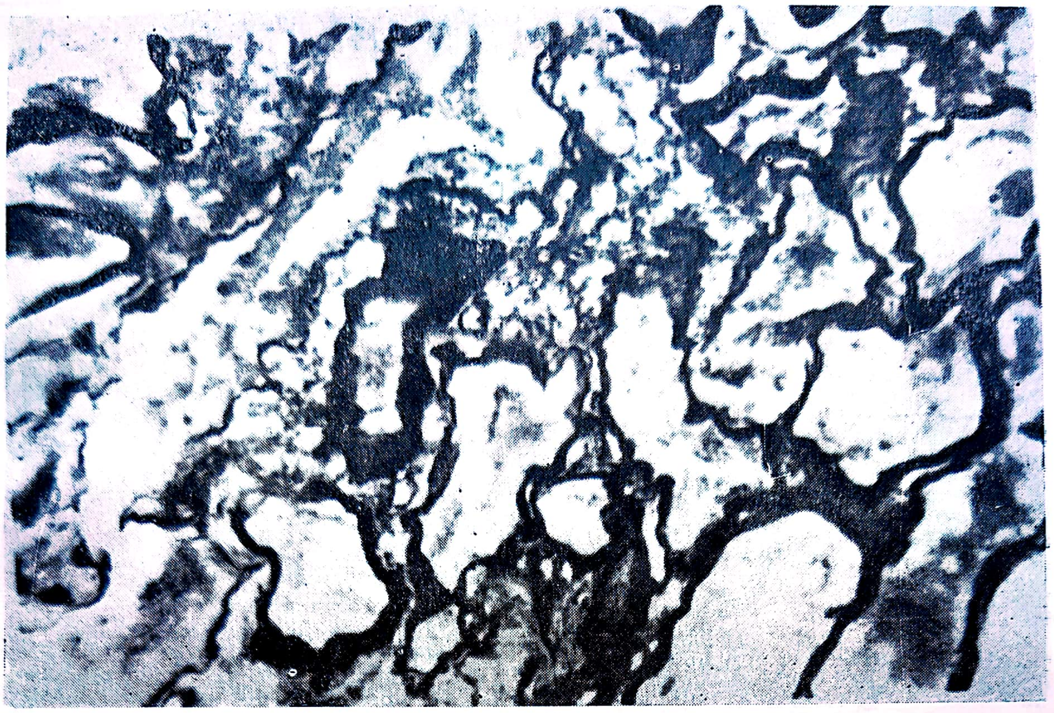


Fig. 7.7. — Nefropatie analgezică. Îngroşări ale membranelor bazale tubulare prin material PAS-pozitiv. Colcraţie PAS.

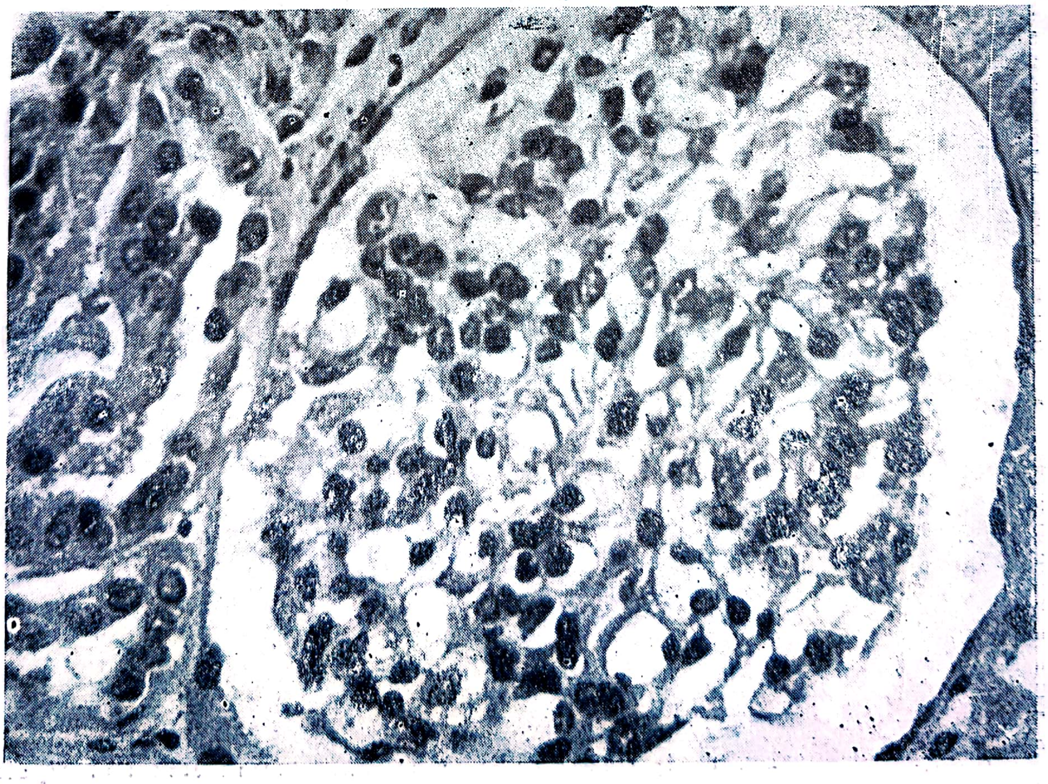


Fig. 8.1. — Glomeruloscleroză cirotică : glomerulită proliferativă endocapilară.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 8.2. — Glomeruloscleroză cirotică. Ușoară îngroșare a membranelor bazale capilare glomerulare.

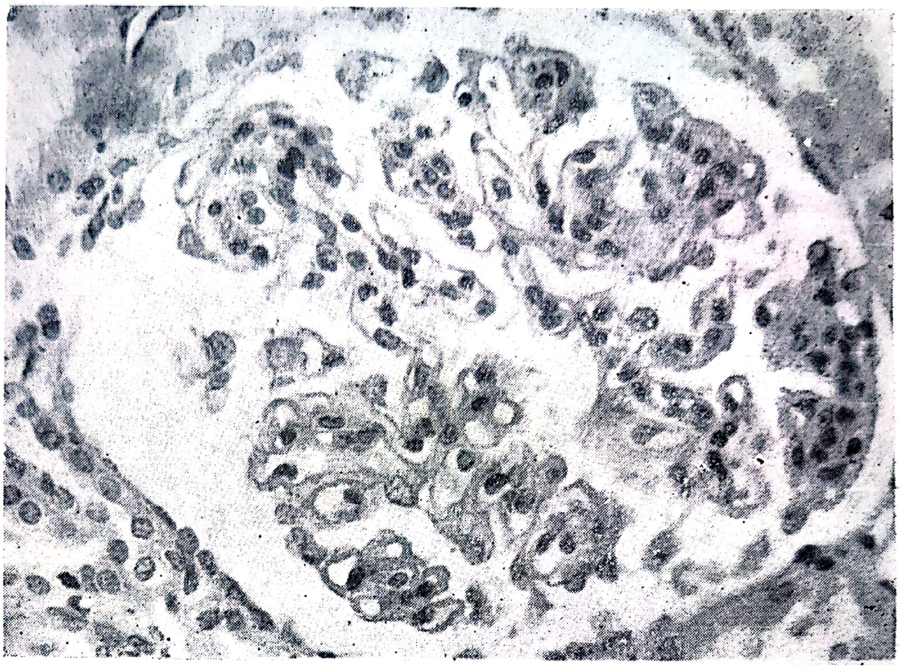
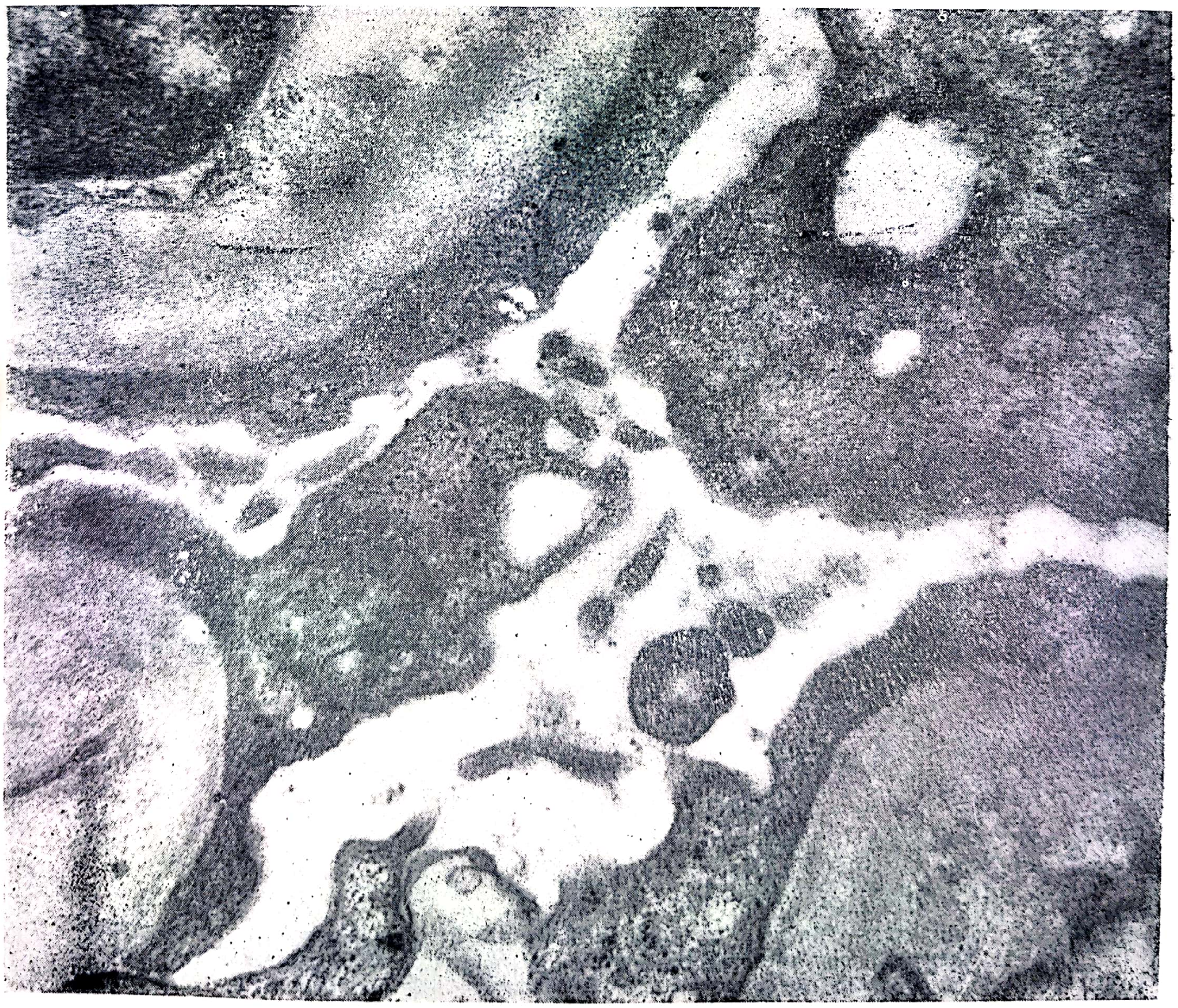


Fig. 8.3. — Glomeruloscleroză cirotică. Fuziunea proceselor podocitare cu îngroșarea membranei bazale capilare. ME × 30 000.



Scanned with OKEN Scanner

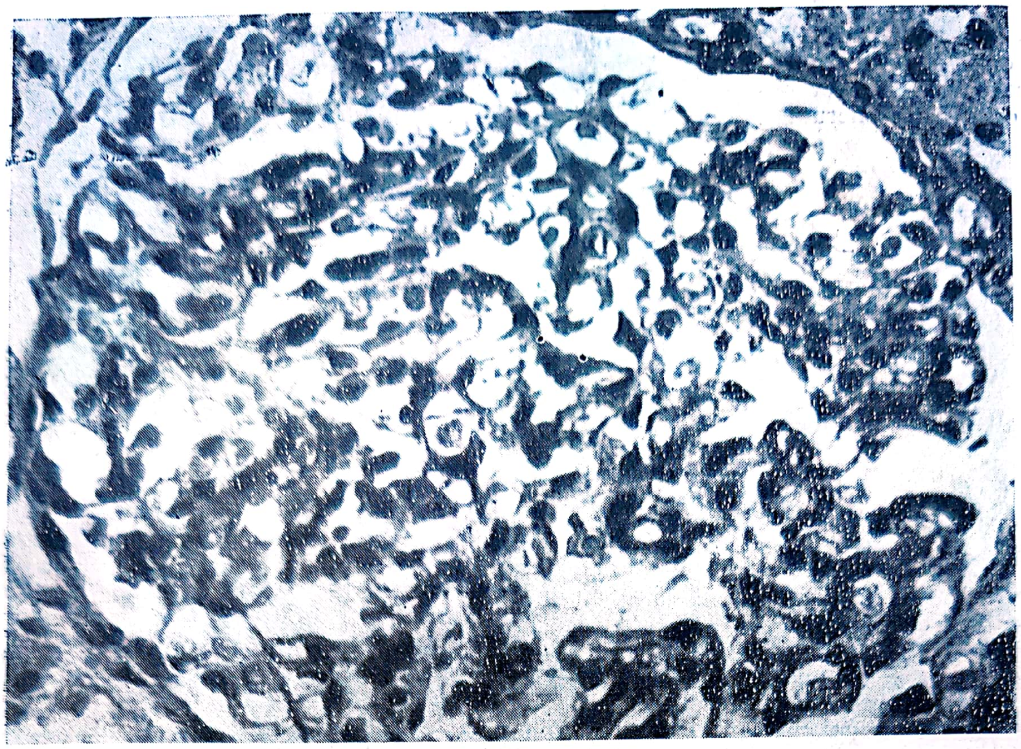


Fig. 9.1. — Rinichiul în bolile cardiace. Glomeruli hipertrofiaţi şi hipercelulari tate predominant mezangială, cu ectazii capilare şi cu reducerea spaţiului de filtrare.

Scanned with OKEN Scanner

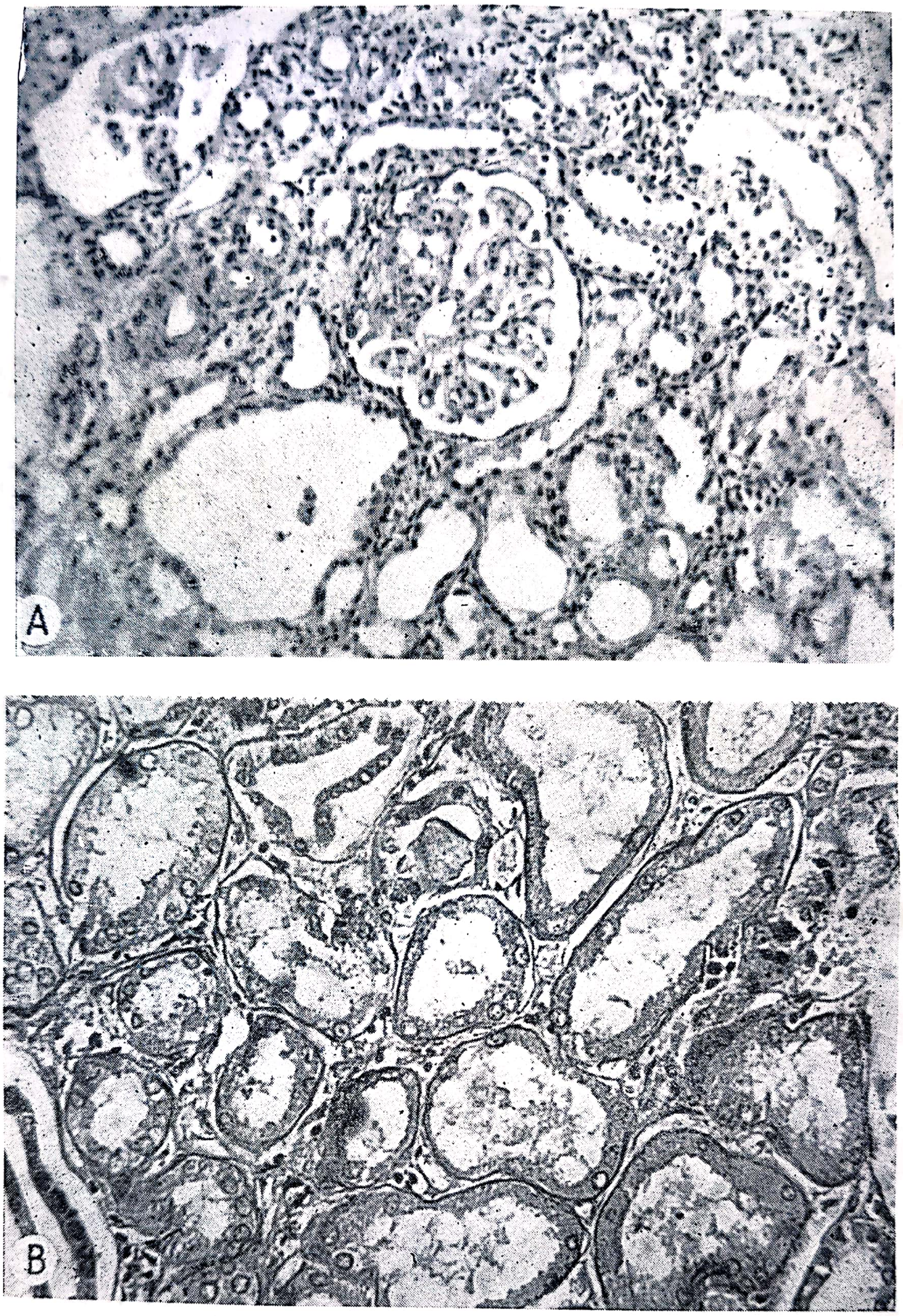


Fig. 9.2, A și B.— Rinichi de șoc în infarctul miocardic. Dilatarea difuză a tubilor, în special a celor proximali, cu aplatizări ale epiteliului tubular.

Scanned with OKEN Scanner

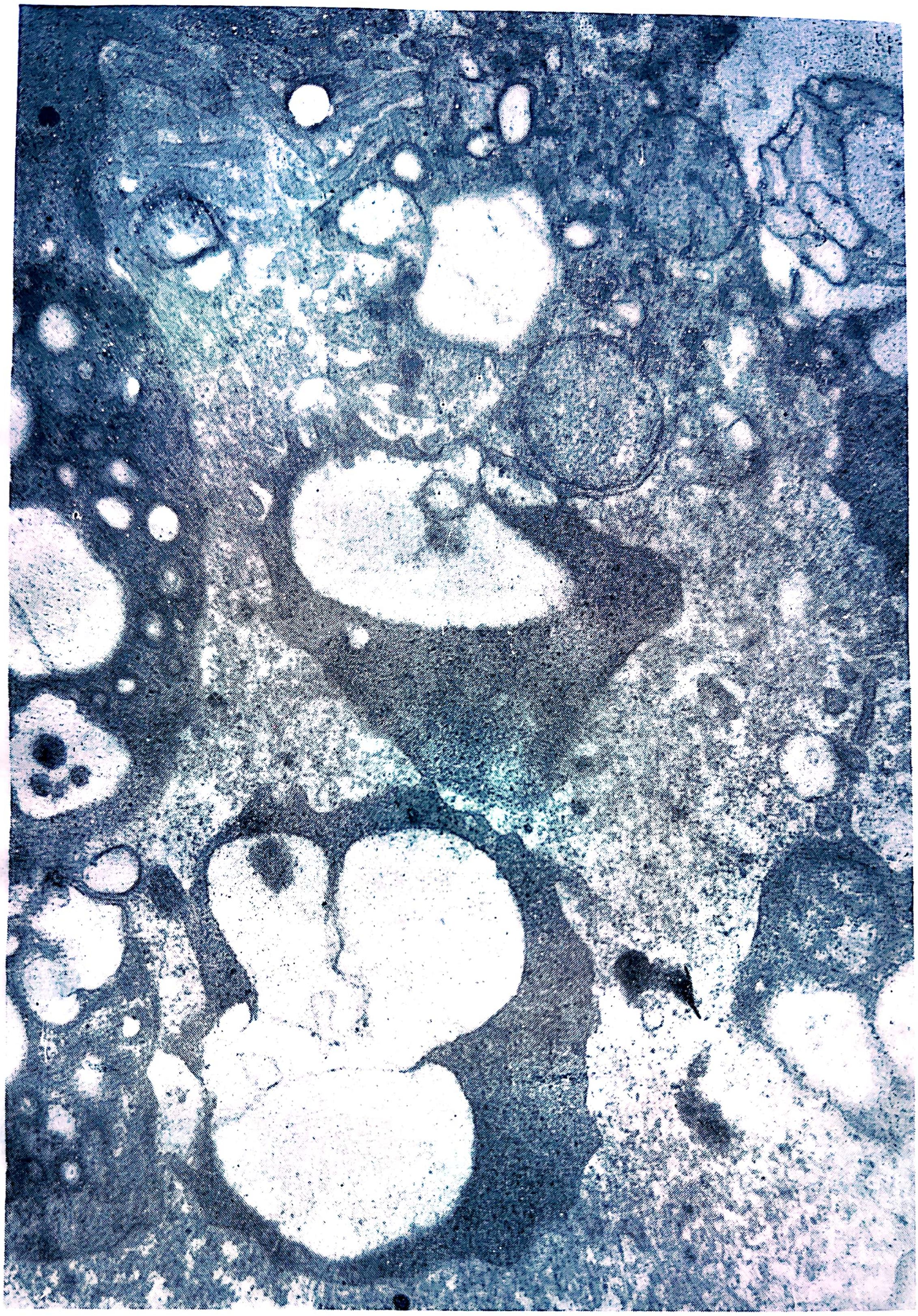


Fig. 9.3. — Rinichi de şoc în infarctul miocardic. Tumefierea cu degenerescență vacuolară a mitocondriilor (figuri mielinice), ME × 22 000.

Scanned with OKEN Scanner

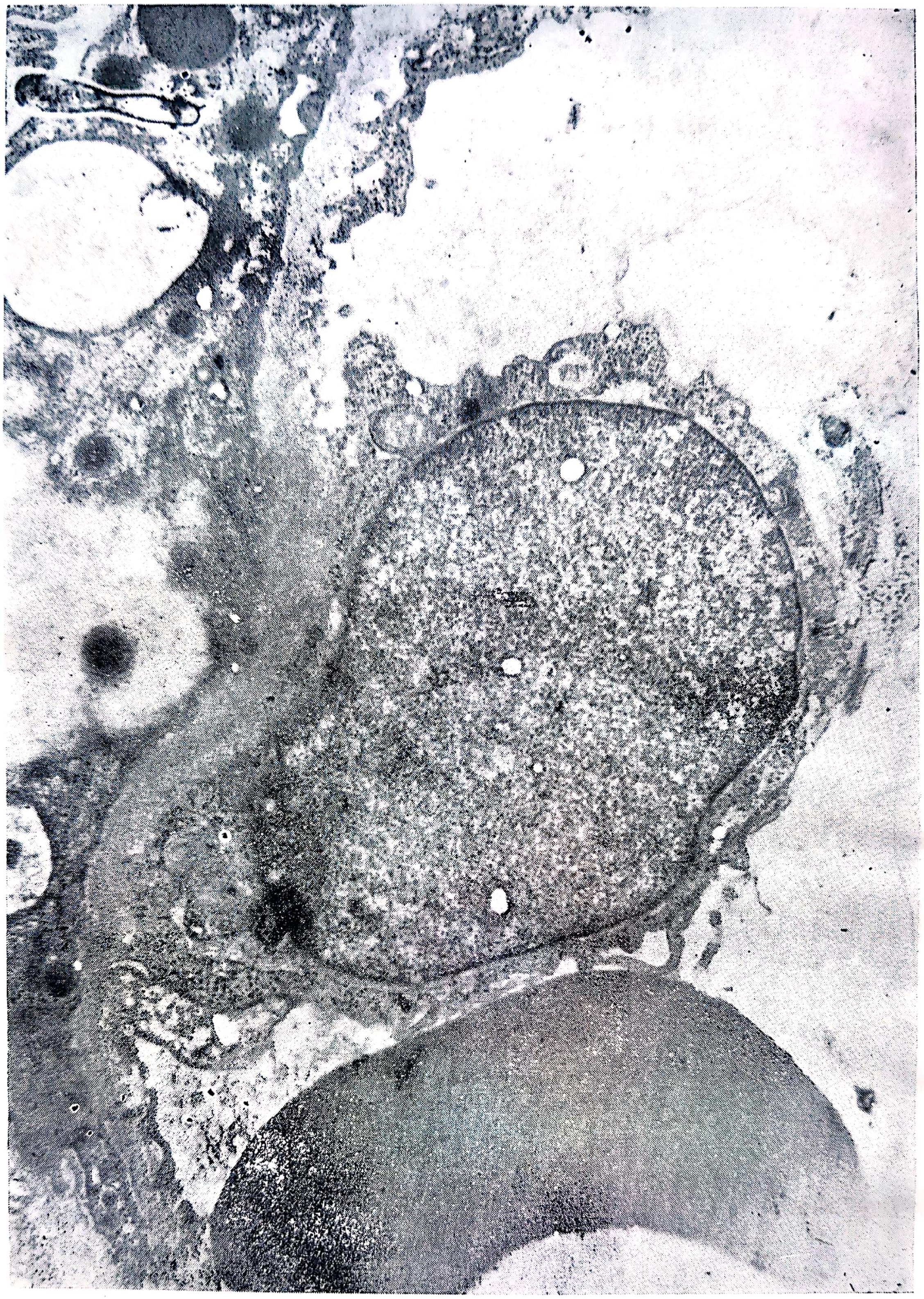


Fig. 9.4. — Rinichi de şoc în infarctul miocardic. Turgescenţa celulelor endoteliale ale capilarelor glomerulare. ME × 10 000.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 10.1. — Hipoplazie renală primară, cu chiste unilacunare.

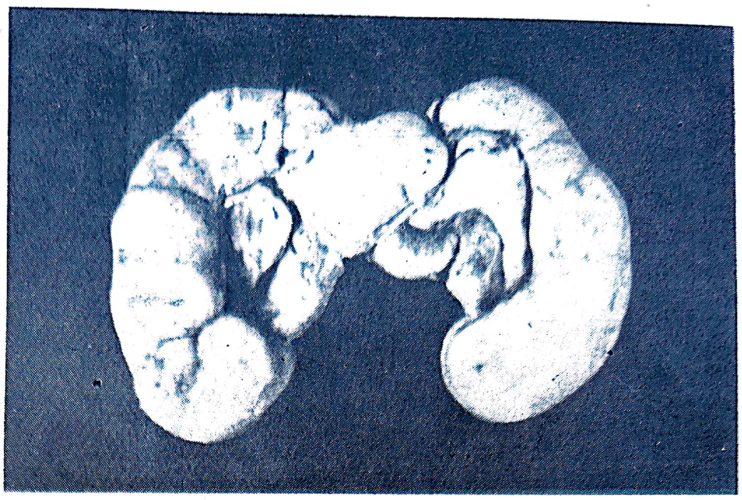


Fig. 10.2. — Rinichi „în potcoavă".

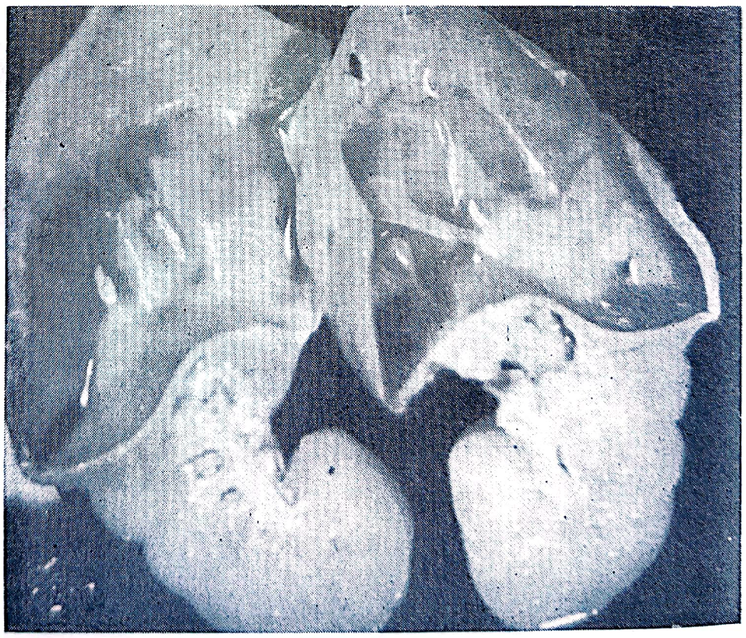


Fig. 10.3.— Rinichi cu chist seros unic mare.

Scanned with OKEN Scanner

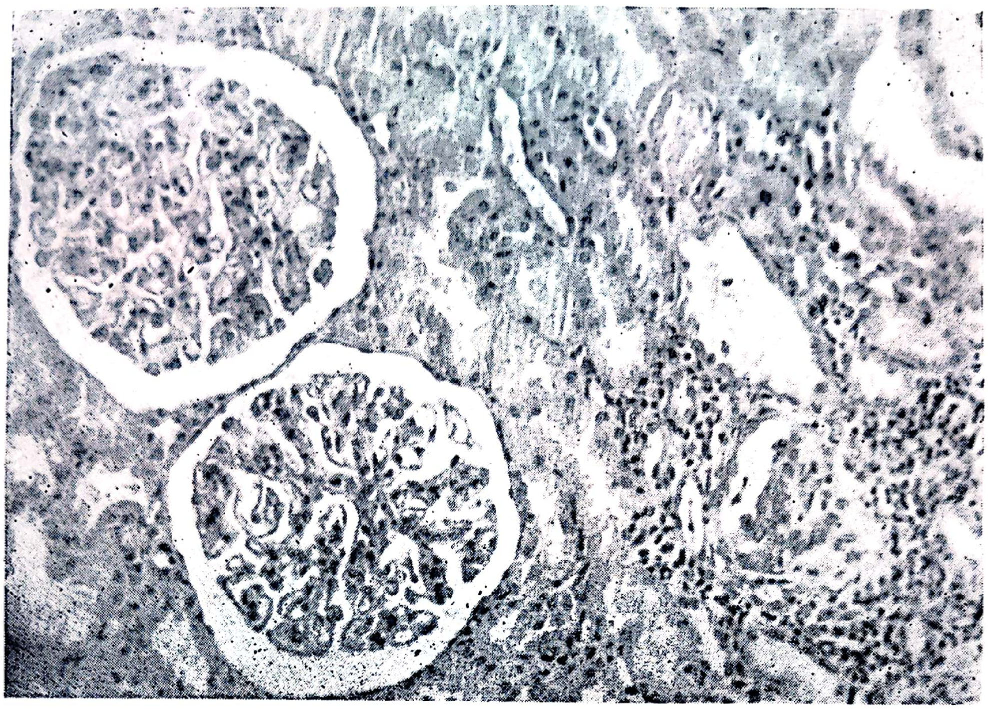


Fig. 12.1. — Preeclampsie. Hipertrofia glomerulilor renali, cu ischemie și discretă îngroșare a capilarelor glomerulare.

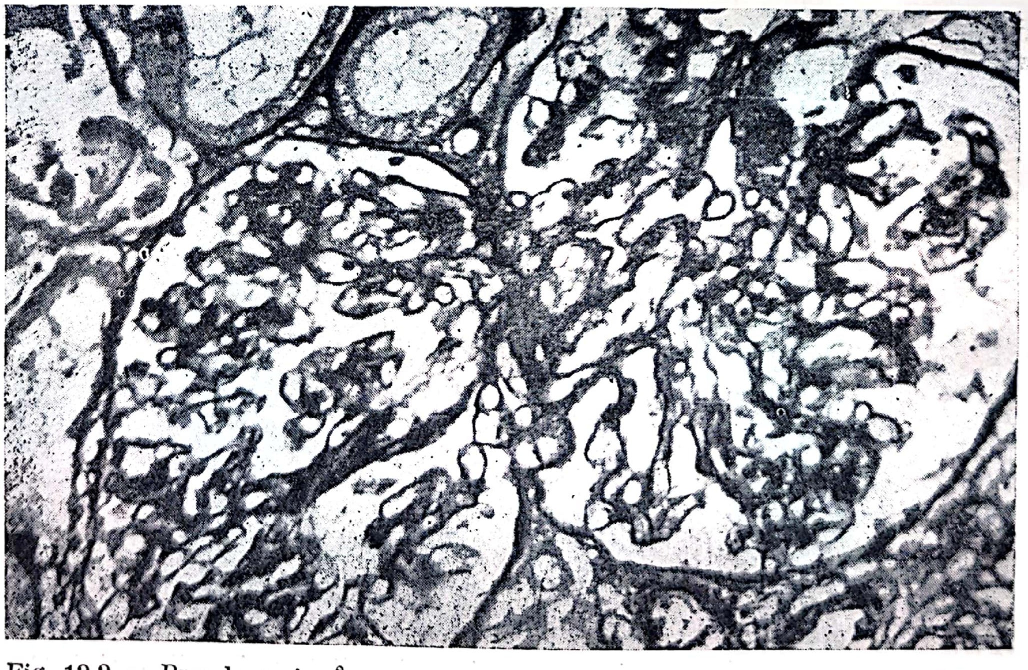


Fig. 12.2. — Preeclampsie. Îngroșarea discretă a capilarelor glomerulare renale prin material PAS-pozitiv. Colorație PAS.

Scanned with OKEN Scanner

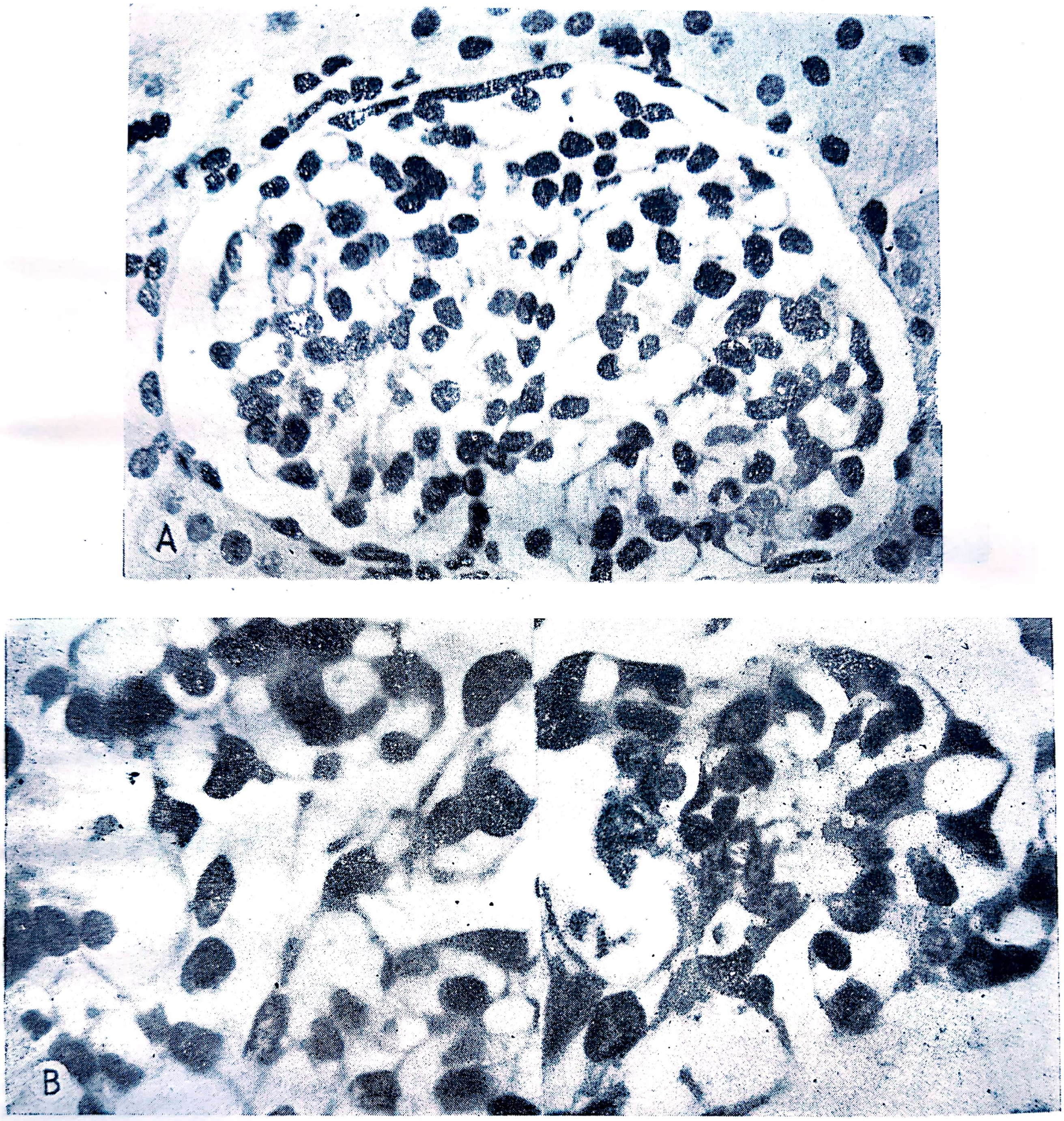


Fig. 12.3, *A* şi *B*. — Preeclampsie. Glomeruli cu uşoară hipercelularitate endocapilară şi turgescenţă a celulelor endoteliale.

Scanned with OKEN Scanner

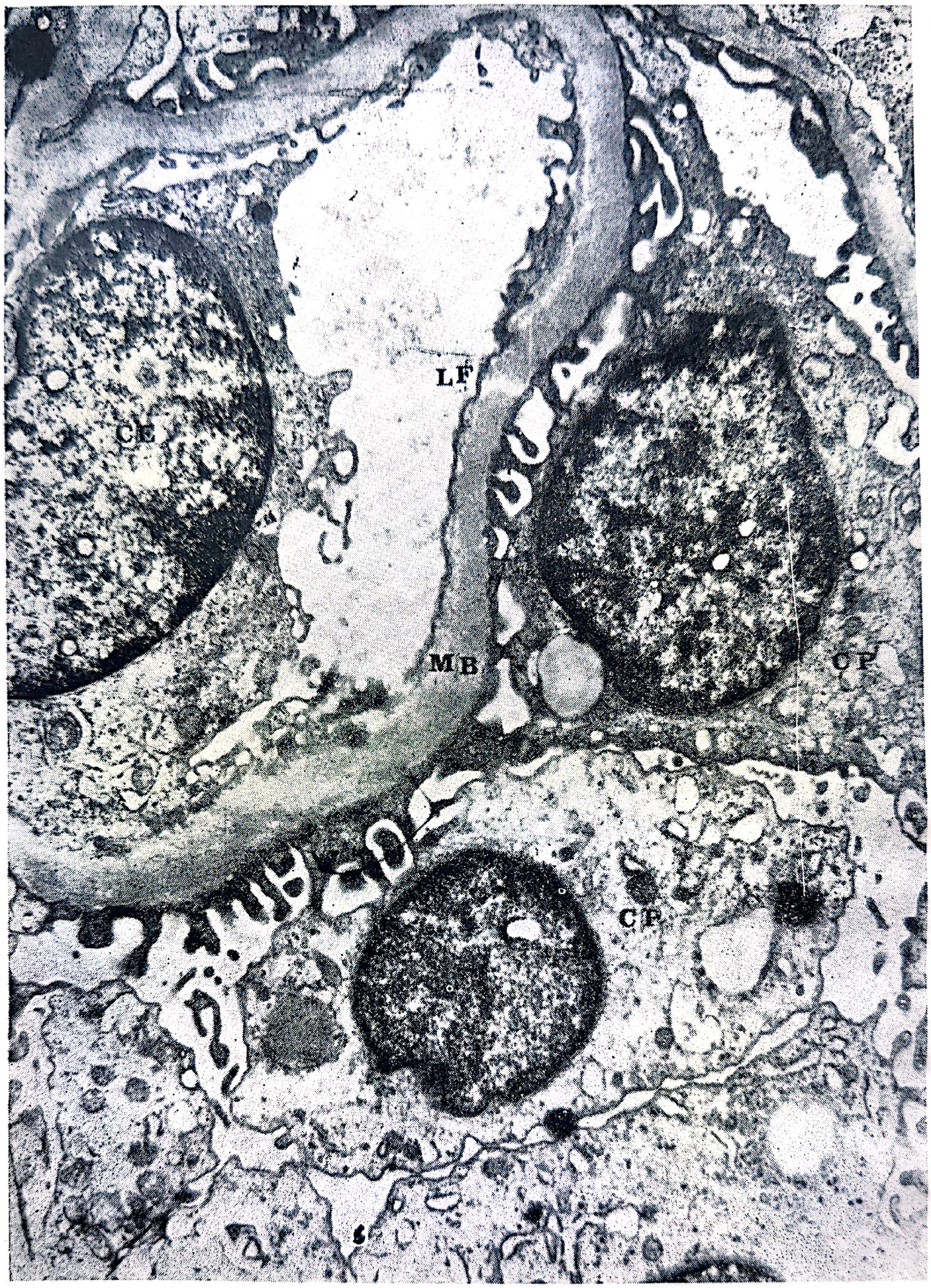


Fig. 12.4. — Preeclampsie. Tumefierea celulelor endoteliale ale capilarelor glomerulare. ME × 10 000.

Scanned with OKEN Scanner

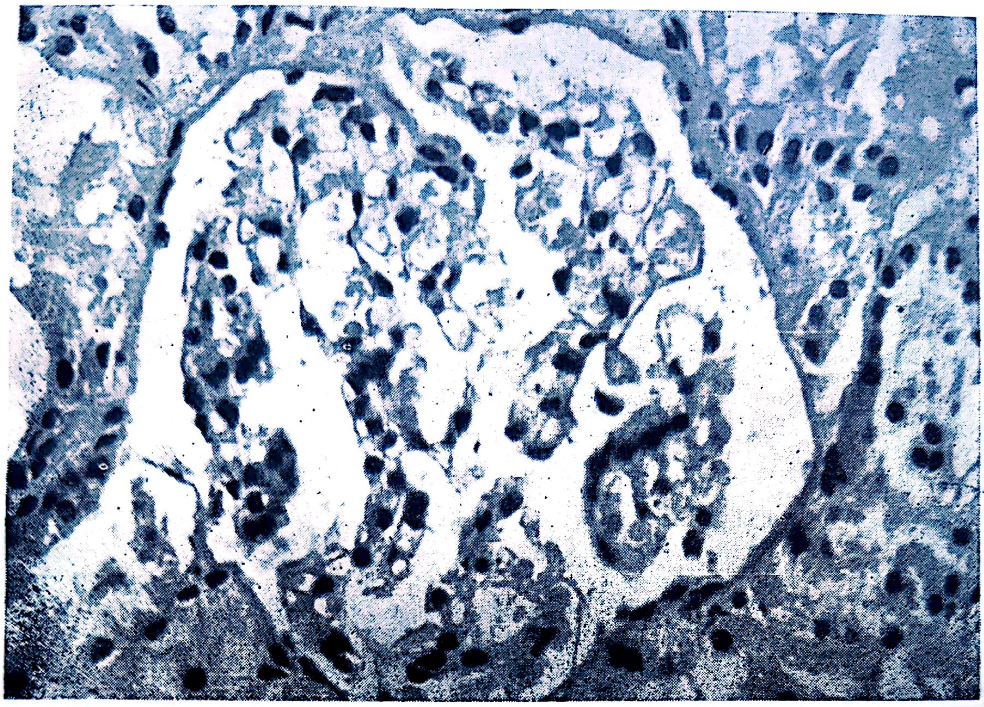


Fig. 13.1. — Rinichi în eritemul multiform. Necroze segmentare ale capilarelor glomerulare.

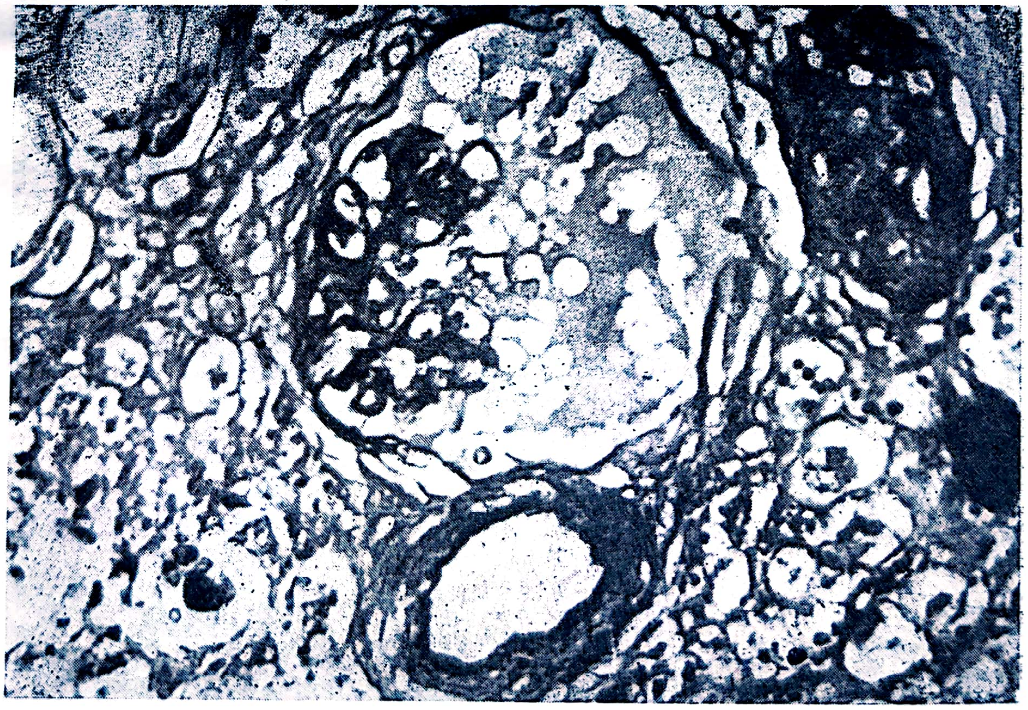


Fig. 14.1.— Boală de iradiere. La nivelul rinichiului, necroze de anse capilare, cu colapsul ghemului capilar glomerular. Alţi glomeruli prezintă hialinizări globale.

Scanned with OKEN Scanner

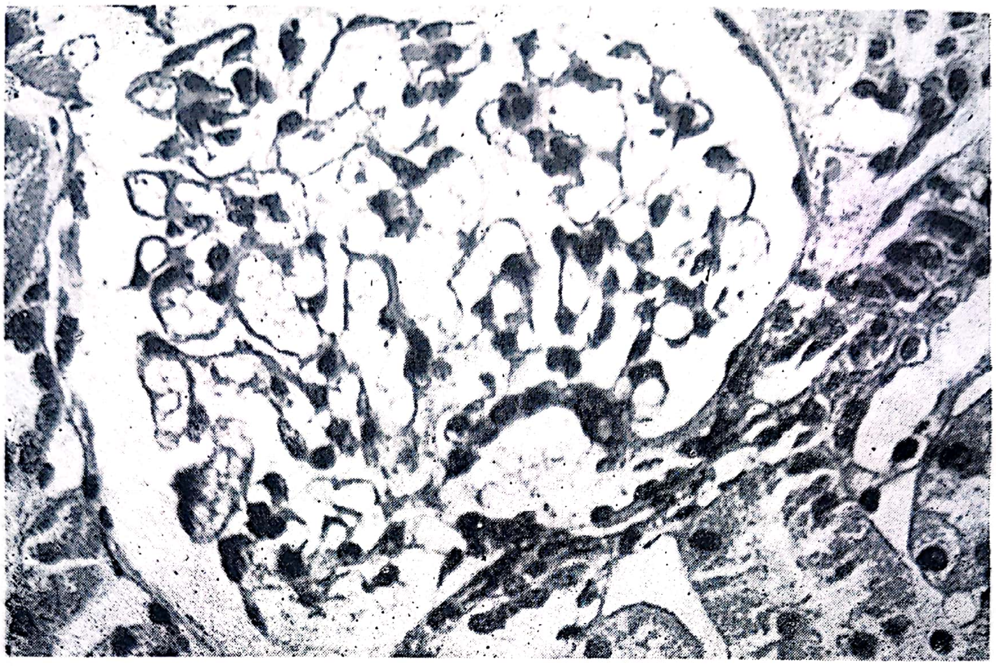


Fig. 14.2. — Boală de iradiere. Ectazii pseudoanevrismale ale capilarelor glomerulare renale.

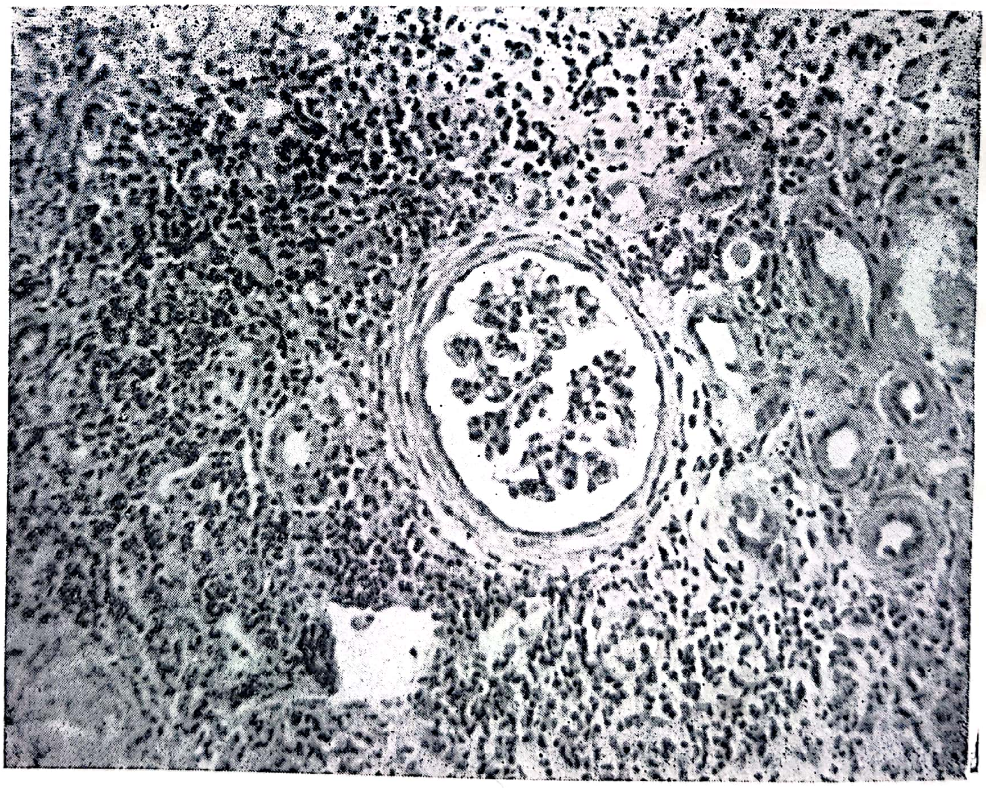


Fig. 14.3. — Boală de iradiere. La nivelul rinichiului, hialinizări periglomerulare și infiltrat limfocitar interstițial.

Scanned with OKEN Scanner

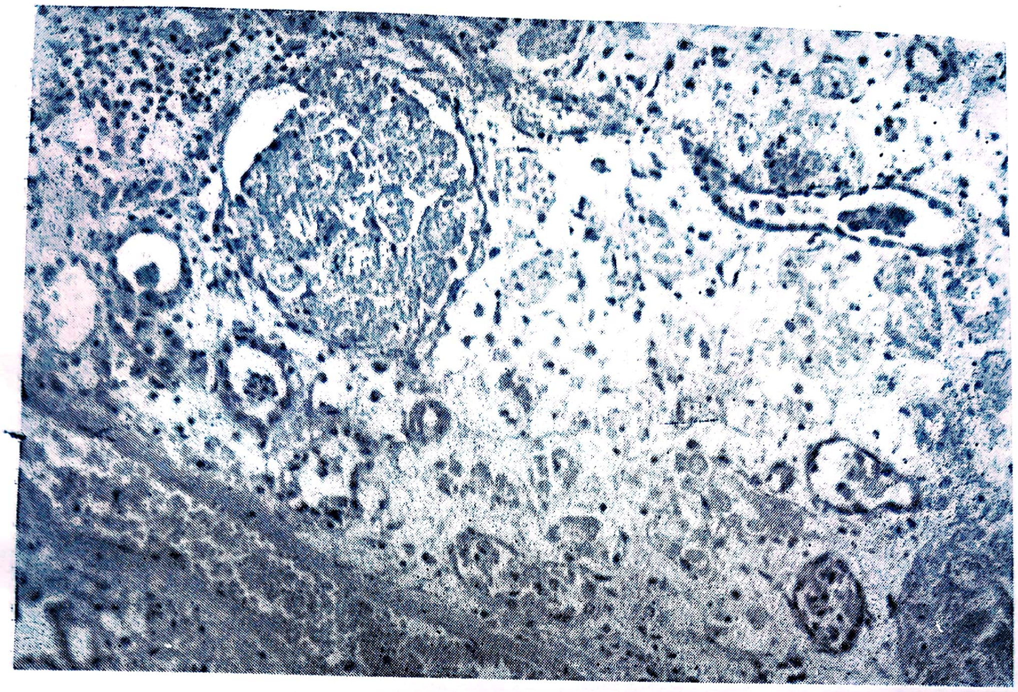


Fig. 16.1. — Rejet hiperacut de transplant renal. Necroze corticale focale tubulo-glomerulare.

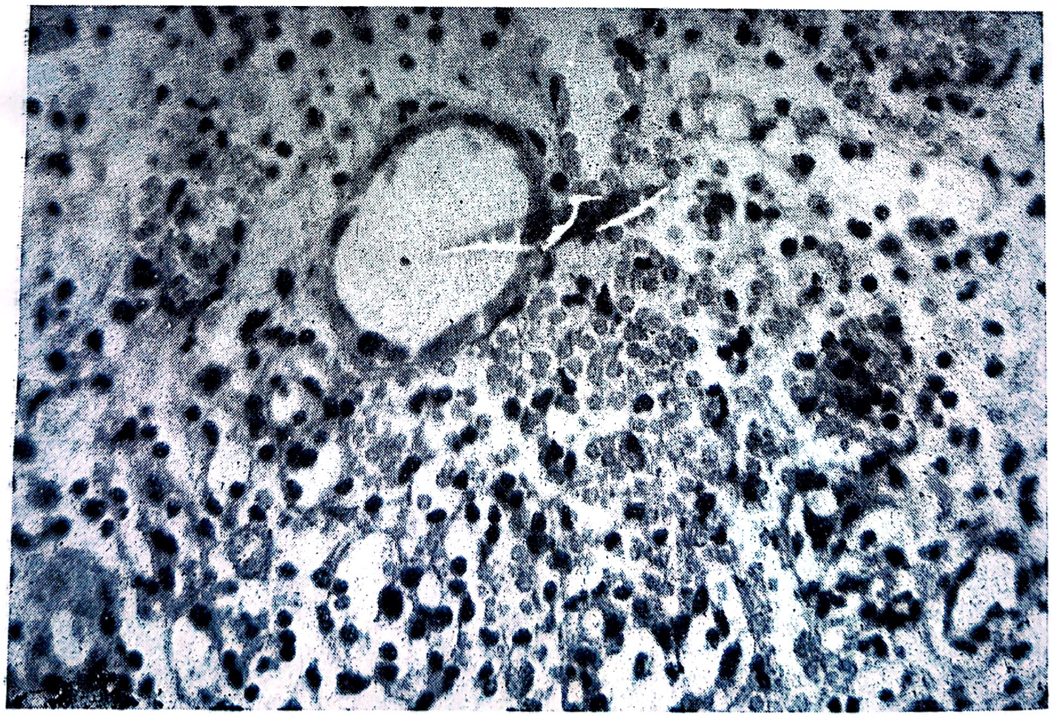


Fig. 16.2.— Rejet hiperacut de transplant renal. Edem interstiţial şi hemoragie difuză.

Scanned with OKEN Scanner

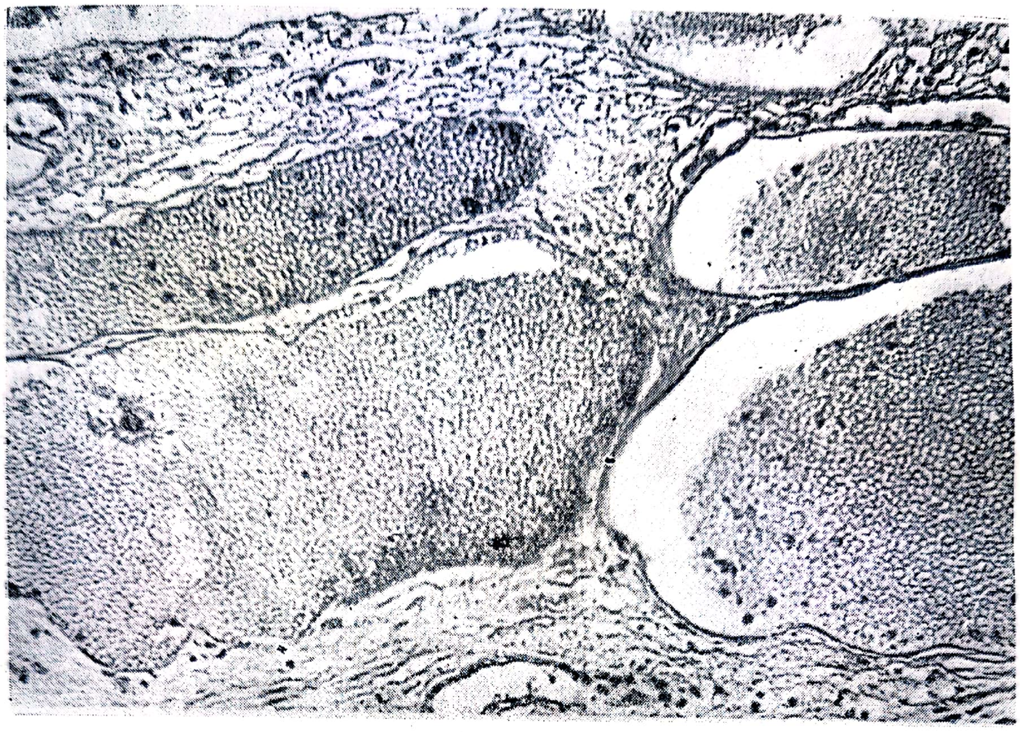


Fig. 16.3. — Rejet hiperacut de transplant renal. Edem interstiţial şi hiperemie capilarovenulară.

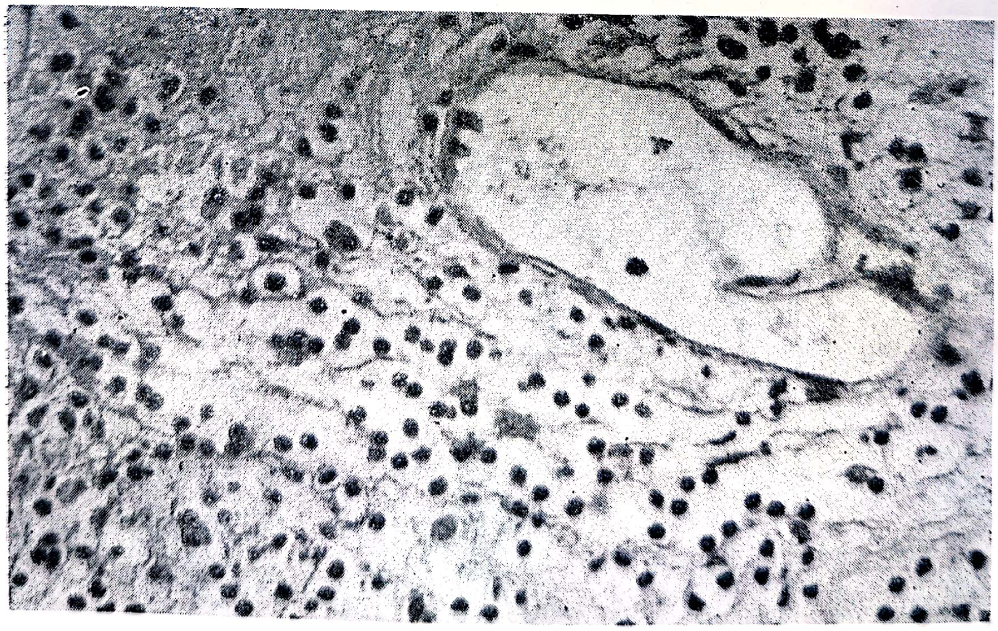


Fig. 16.4. — Rejet acut de transplant renal. Hemoragii, infiltrate de limfocite mici, mari, monocite, macrofage, plasmocite, cu dispoziţie perivasculară.

Scanned with OKEN Scanner

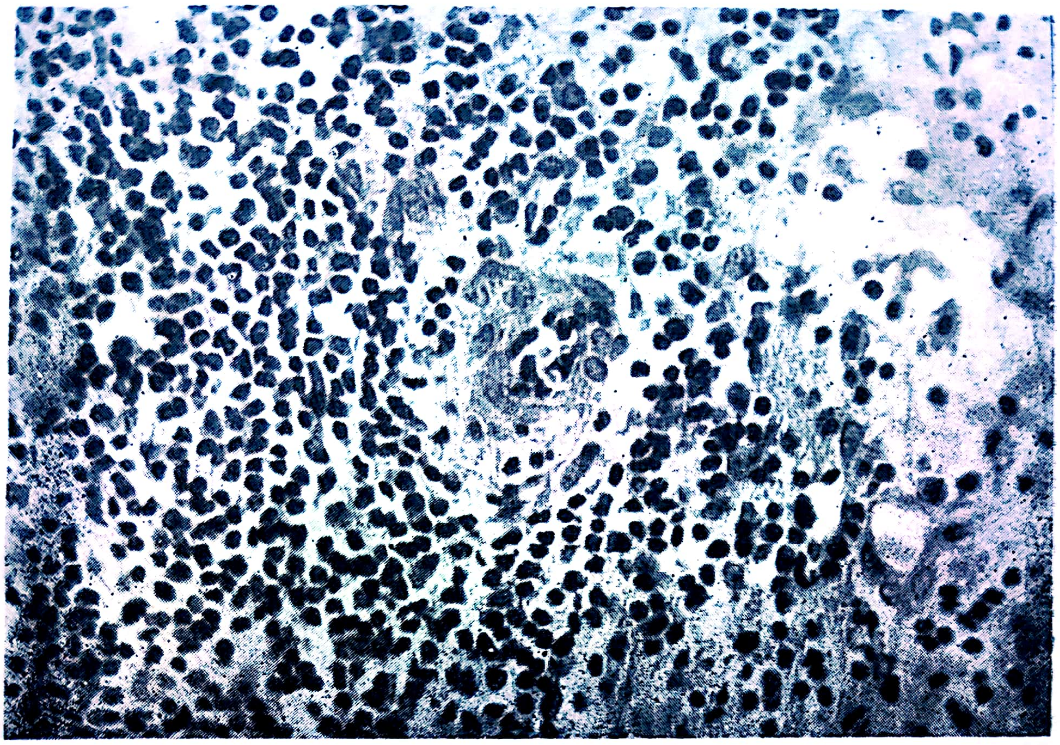


Fig. 16.5. — Rejet acut de transplant renal. Infiltrate de mononucleare în capilarele și venulele peritubulare.

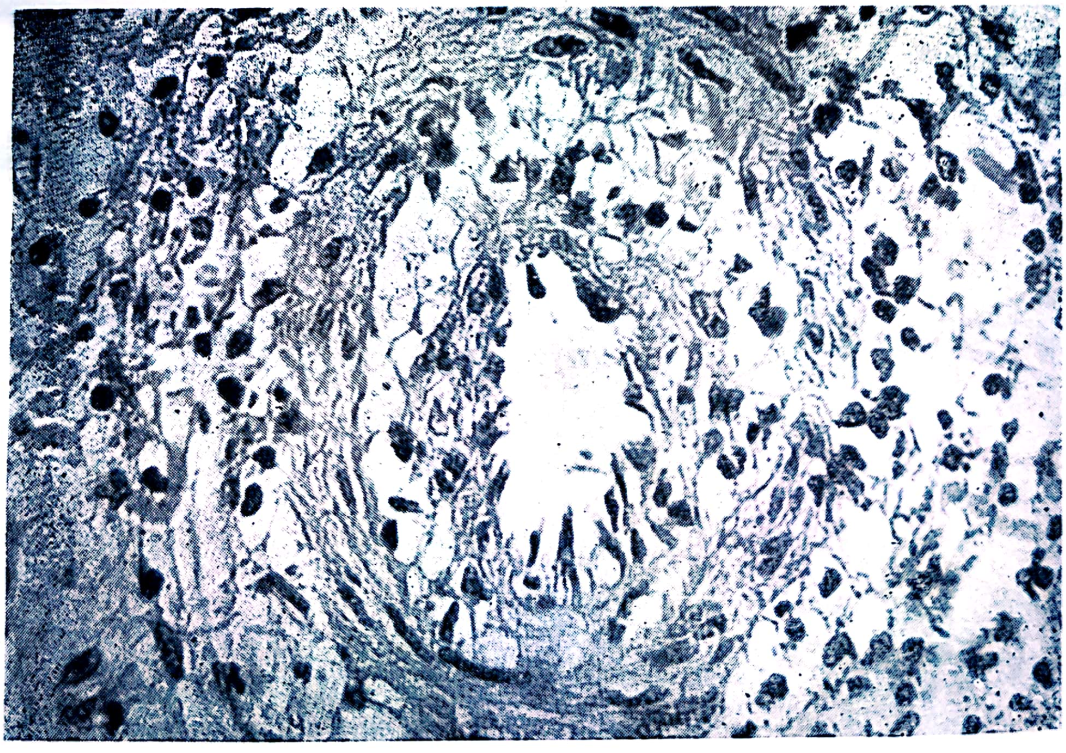


Fig. 16.6. — Rejet acut de transplant renal. Hipertrofia endoteliilor vasculare, îngroșarea intimei ; celule spumoase în grosimea mediei.

Scanned with OKEN Scanner

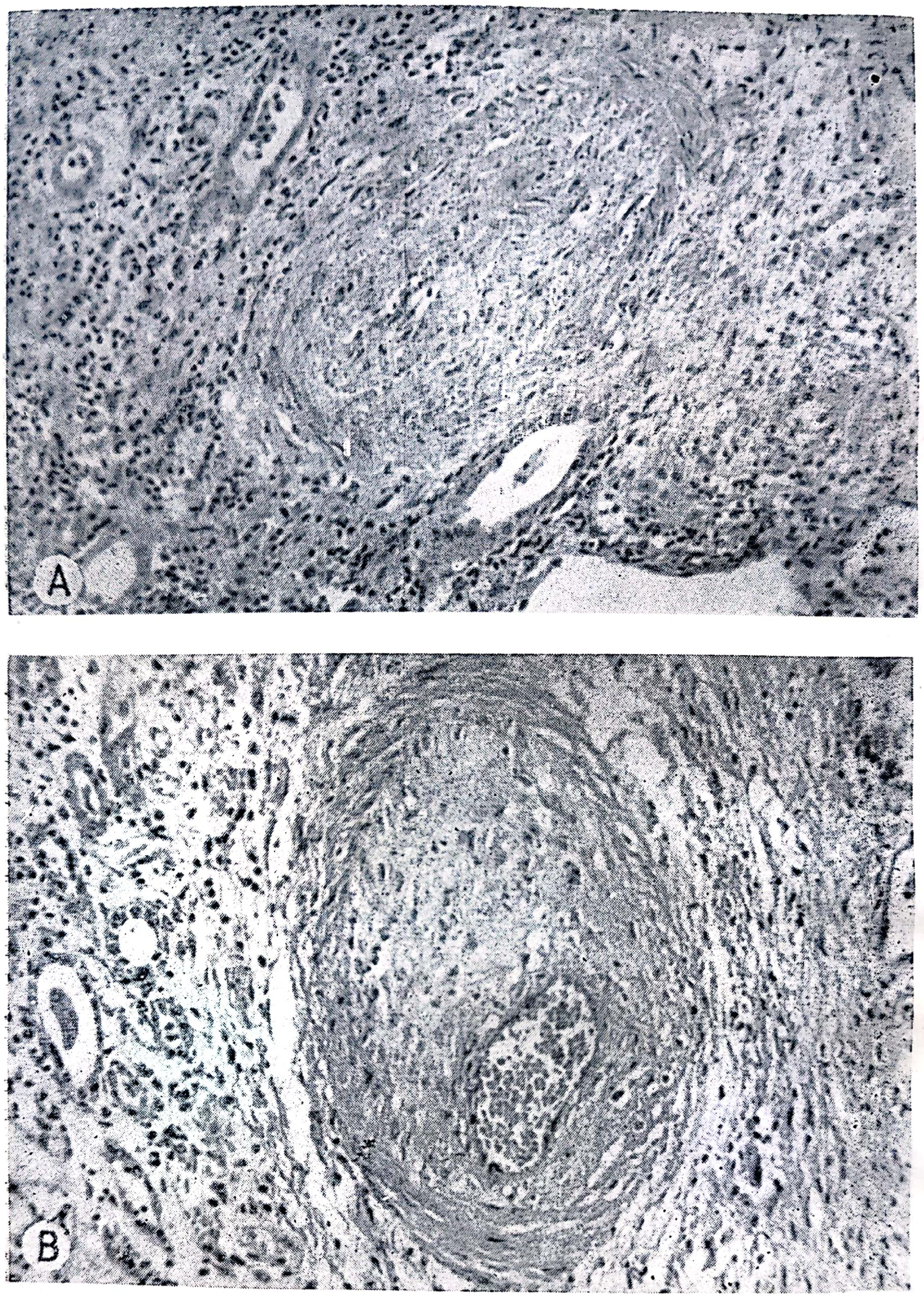


Fig. 16.7.— Rejet cronic de transplant renal. Obstrucția lumenului arterial. *A*, Trombi obstructivi pe cale de organizare. *B*, Obstrucția lumenului prin îngroșarea intimei arteriale.

Scanned with OKEN Scanner

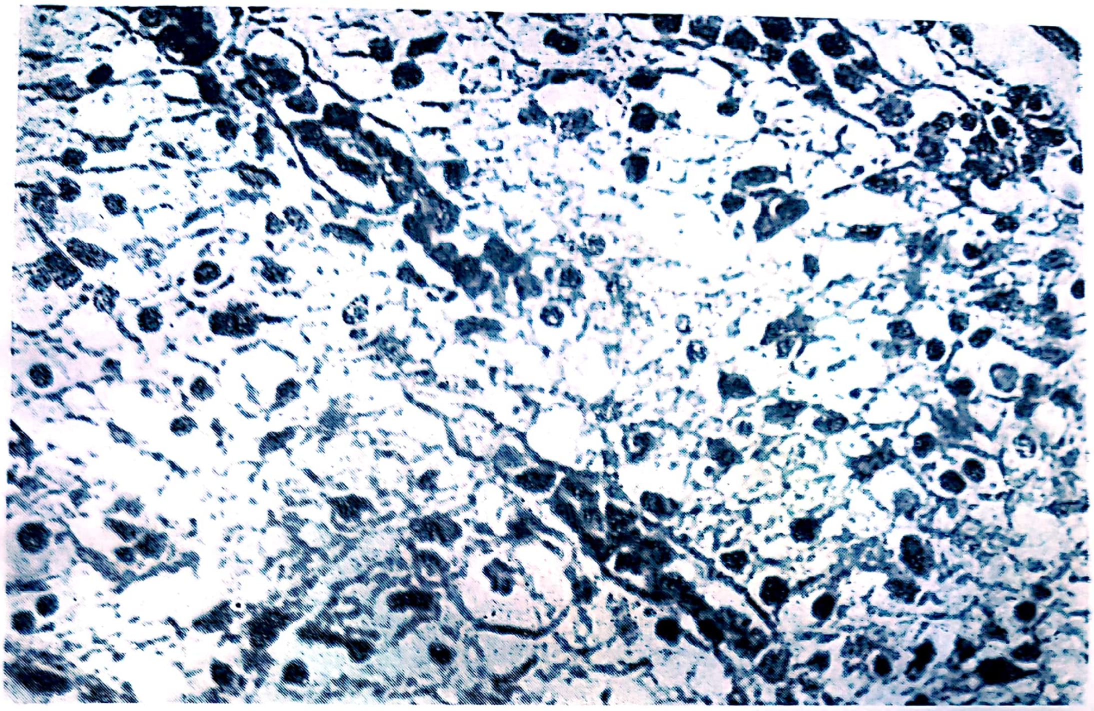


Fig. 16.8. — Rejet cronic de transplant renal. În grosimea intimei, se observă celule spumoase interstiţiale ce conţin lipide şi depozite de calciu.

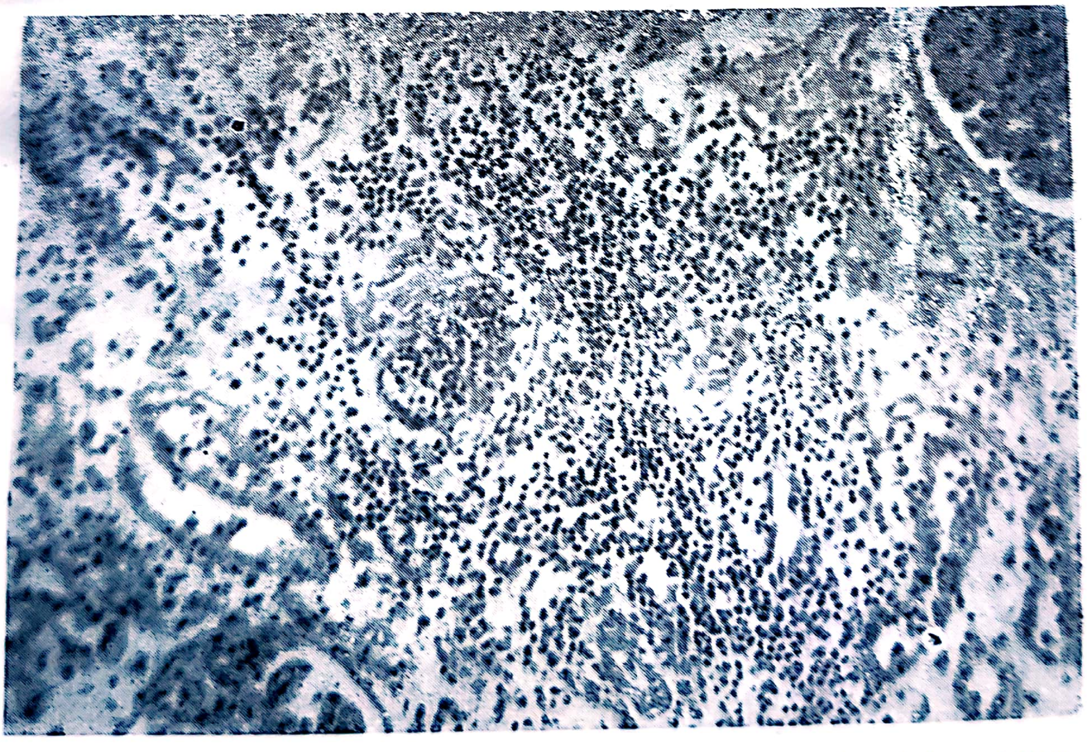


Fig. 16.9. — Rejet cronic de transplant renal. Infiltrat leucocitar intra- şi tran-mural, la nivelul unui vas sanguin.

Scanned with OKEN Scanner

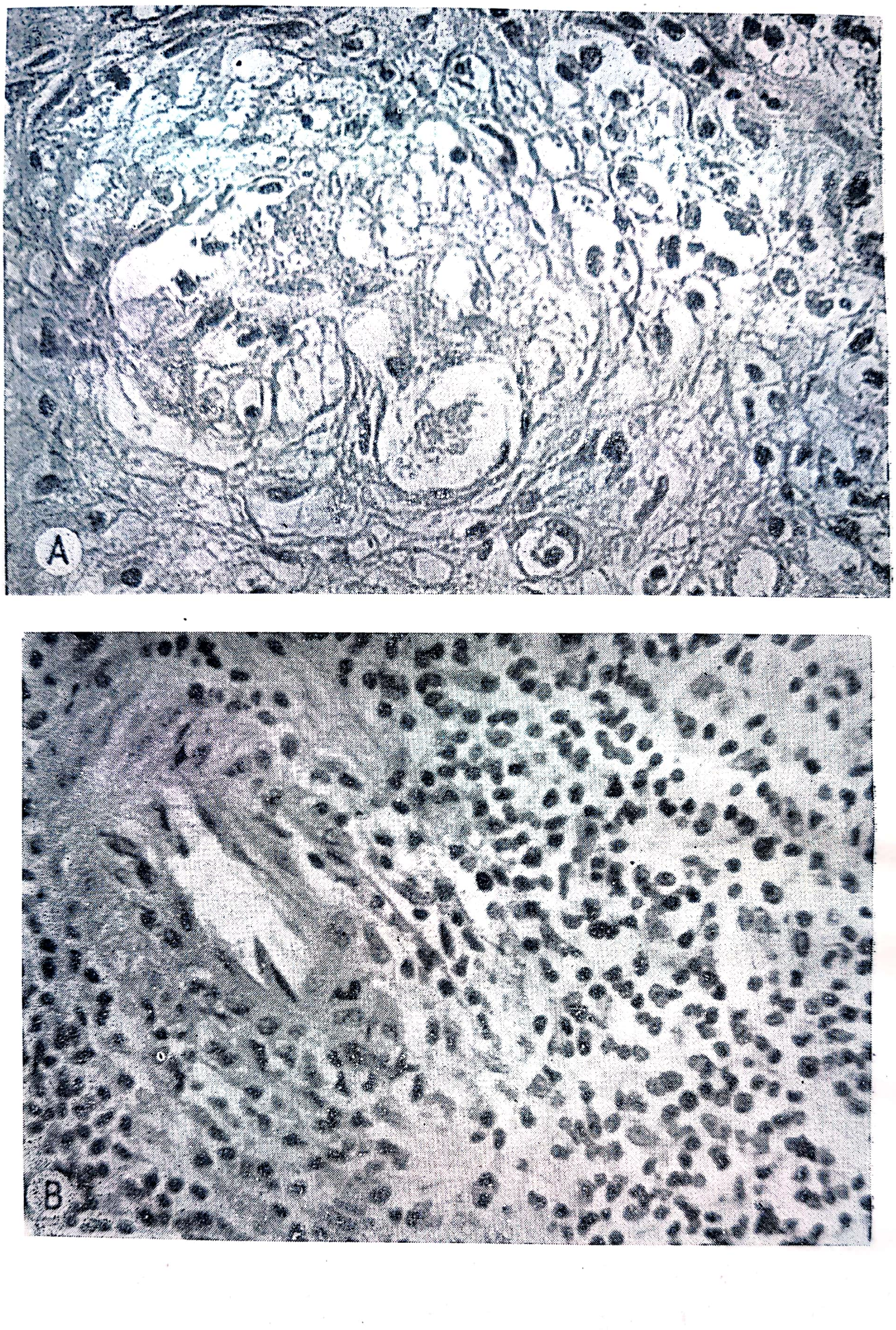


Fig. 16.10. — Rejet cronic de transplant renal. Leziunile interstițiale se caracterizează prin fibroză cu celule spumoase interstițiale (*A*) și infiltrat limfocitar cu mononucleare în interstițiu și în pereții arteriali (*B*).

Scanned with OKEN Scanner

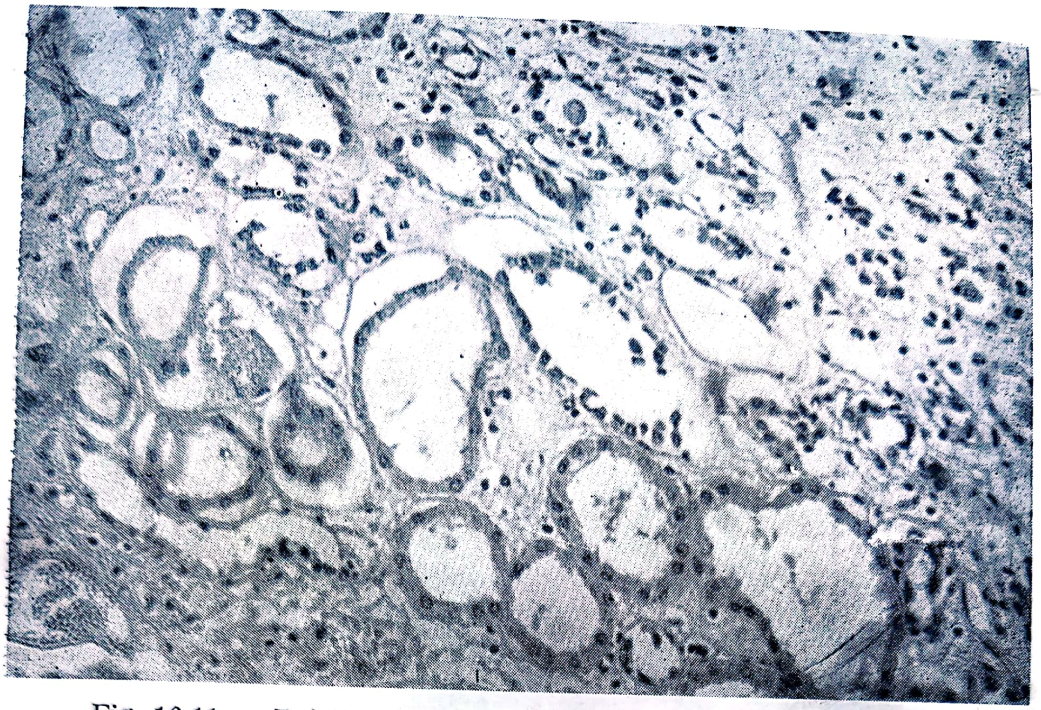


Fig. 16.11. — Rejet cronic de transplant renal. Dilatări tubulare.

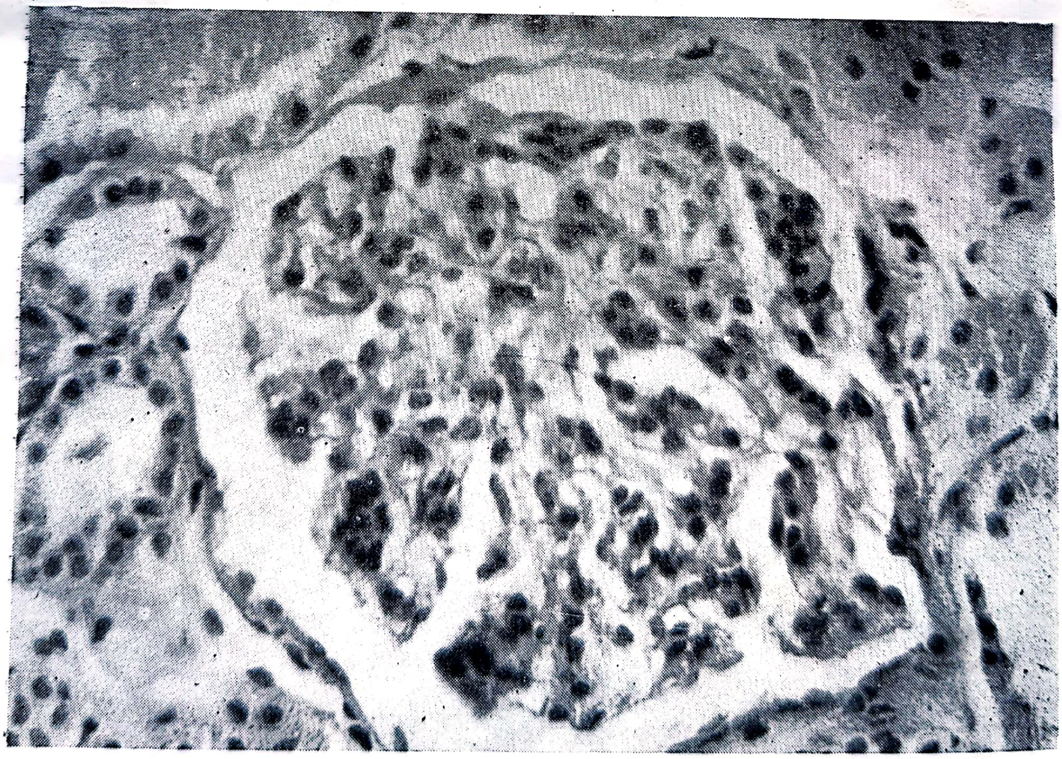


Fig. 16.12. — Rejet cronic de transplant renal. Glomerulită endoteliomezangială, cu îngroșarea pereților capilarelor glomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

NICOLAE MĂNESCU, LEONIDA GEORGESCU, IOAN ROMOȘAN, MIHAI VOICULESCU, MARIN VOICULESCU, *Nefropatiile secundare* (Secondary Nephropathies), Edit. Academiei Republicii Socialiste România, București, 1986, 520 p.

Table of contents*

INTRODUCTION 19

Chapter 1. **THE KIDNEY IN METABOLIC DISEASES** 21

A. **The kidney in diabetes mellitus** *(Ioan Romoșan, Nicolae Mănescu)* 21

Diabetic glomerulosclerosis 22

Pathogenesis 22 Pathomorphology 23 Clinico-biological picture 25 Renal functional investigations 27 Clinical forms 27 Positive diagnosis 28 Differential diagnosis 28 Course of disease. Complications. Prognosis 29 Treatment 29

Diabetic pyelonephritis 31

Etiology 31 Pathomorphology 31 Clinical picture 31 Treatment 32

Renal papillary necrosis 32

Pathogenesis 32 Clinical picture 32 Course of disease 32 Prognosis 32 Treatment 32

Armanni-Ebstein's lesion 33

Renal arteriosclerosis 33

Renal arteriolosclerosis 33

REFERENCES 34

B. **The kidney in the disorders of uric acid metabolism** *(Nicolae Mănescu)* 35

Hyperuricemia 36

Pathogenesis 36 Clinical picture 37 Complementary investigations 37 **Renal manifestations** 37

Acute hyperuricemic nephropathy 37

Clinicobiological picture 38 Treatment 38 Course of disease. Prognosis 39

Chronic hyperuricemic nephropathy 39

Pathomorphology 39 Pathogenesis 40 Diagnosis 40 Clinical picture 40 Treatment 41 Evolution 42

Uric-acid nephrolithiasis 42

Incidence 43 Etiopathogenesis 43 Clinical picture 44 Treatment 44

REFERENCES 44

* The section of Pathomorphology within each chapter is elaborated by Professor Leonida Georgescu, M. D.

Scanned with OKEN Scanner

C. **The kidney in the disorders of oxalic-acid metabolism** *(Ioan Romoşan)* 46
Hyperoxaluria 46
Pathogenesis 46 Diagnosis 46 **Renal manifestations** 47
Primitive oxalic-acid lithiasis 47
Course of disease 47 Prognosis 47 Pathomorphology 47
Acute oxalic-acid nephropathy 48
Pathogenesis 48 Treatment 48
Chronic oxalic-acid nephropathy 49
Treatment 49
REFERENCES 50

D. **The kidney in the disorders of calcium and phosphorus metabolism** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 50
The kidney in the disorders of calcium metabolism 50
Hypercalcemia 50
Clinicobiological picture 51 **Renal manifestations** 52
Calcium-phosphate nephrolithiasis 52
Clinical picture 53 Urine assay 54 Other investigations 54 Treatment 55
Renal failure 55
Pathomorphology 56
Nephrocalcinosis 57
Diagnosis 57
Renal functional troubles brought about by hypercalcemia 58
Treatment of hypercalcemia 60
Hypocalcemia 61
Renal manifestations 62
The kidney in the disorders of phosphorus metabolism 62
Hyperphosphatemia 62
Etiology 62 Anatomoclinical effects 63 Diagnosis 64 **Renal manifestations** 64 Treatment 64
Hypophosphatemia 65
Etiology 65 Pathogenesis 65 Clinicobiological picture 66 **Renal manifestations** 66 Treatment 67
REFERENCES 67

E. **The kidney in the disorders of sodium, water and kalium metabolism** *(Ioan Romoşan, Nicolae Mănescu)* 69
Hyponatremia 69
Etiology 69 Clinical picture 70 Biological signs 70 **Renal manifestations** 71 Treatment 72
Hypokalemia 72
Etiology 72 Clinicobiological picture 73 Complementary investigations 74 Diagnosis 74 **Renal manifestations** 74

Scanned with OKEN Scanner

Hypokalemic nephropathy 75
Pathomorphology 75 Course of disease 76 Treatment 76
Hyperkalemia 78
Etiology 78 Clinical picture 78 **Renal manifestations** 78 Treatment 78
REFERENCES 78

F. **The kidney in amyloidosis** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* . . . 79
Etiology of basic disease 80 Pathogenesis 80 Clinical picture 82 **Renal manifestations** 83
Amyloid nephropathy 83
Pathomorphology 83 Clinicobiological picture 84 X-ray examination 85 Anatomoclinical forms 85 Glomerular amyloid nephropathy 85 Tubular amyloid nephropathy 86 Positive diagnosis 86 Differential diagnosis 87 Evolution. Complications. Prognosis 88 Treatment 89
REFERENCES 90

G. **The kidney in multiple myeloma** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 91
Clinicobiological picture of basic disease 91 Complementary investigations 92 **Renal manifestations** 93 Pathogenesis 94 Pathomorphology 94 Differential diagnosis 95 Clinicobiological picture 95 Treatment 98
REFERENCES 99

H. **The kidney in Waldenström's macroglobulinemia** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 100
Clinicobiological picture of basic disease 100 Complementary investigations 100 **Renal manifestations** 101 Pathogenesis 101 Pathomorphology 101 Clinicobiological picture 101 Treatment 102
REFERENCES 102

I. **The kidney in the heavy-chain disease** *(Mihai Voiculescu)* . . . 103
Clinicobiological picture 103 Prognosis 103 Treatment 103
REFERENCES 103

J. **The kidney in monoclonal gammapathies with undefined significance** *(Mihai Voiculescu)* 103
Positive diagnosis 104 Differential diagnosis 104 **Renal manifestations** 104 Treatment 105
REFERENCES 105

K. **The kidney in cryoglobulinemia** *(Mihai Voiculescu)* 105
Etiology of basic disease 106 Pathogenesis 106 Clinical picture 109 Complementary investigations 109 Diagnosis 110 Differential diagnosis 110 **Renal manifestations** 110 Pathomorphology 110 Clinical picture 111 Complementary investigations 111

Prognosis of cryoglobulinemia 111 Treatment of cryoglobulinemia 112
REFERENCES 113
L. **The kidney in muscular diseases** (*Ioan Romoșan, Nicolae Mănesc*). . 113
Causes of rhabdomyolysis 113 Pathogenesis 114 Clinical picture 114 Complementary investigations 115 **Renal manifestations** 115 Pathomorphology 115 Clinicobiological picture 115 Course of disease 116 Prognosis 116 Treatment 116
REFERENCES 116

Chapter 2. **THE KIDNEY IN COLLAGEN DISEASES** 118

A. **The kidney in systemic lupus erythematosus** (*Mihai Voiculescu*) 118
Etiology of basic disease 118 Pathogenesis 122 Clinicobiological picture 124 Positive diagnosis 127 Differential diagnosis 127 **Renal manifestations** 127 Pathogenesis 128 Pathomorphology 138 Clinicobiological picture 140 Prognosis 141 Treatment 143
REFERENCES 147
B. **The kidney in dermatomyositis** (*Ioan Romoșan, Nicolae Mănescu*) 152
Etiopathogenesis of basic disease 152 Clinicobiological picture 152 **Renal manifestations** 154 Pathomorphology 154 Prognosis 154 Treatment 154
REFERENCES 154
C. **The kidney in progressive systemic sclerosis** (scleroderma) (*Mihai Voiculescu*) 155
Etiology of basic disease 155 Pathogenesis 156 Clinicobiological picture 156 Positive diagnosis 157 Differential diagnosis 157 **Renal manifestations** 157 Morphopathogenesis 158 Differential diagnosis 158 Clinicobiological picture 159 Prognosis of scleroderma 160 Treatment 160
REFERENCES 162
D. **The kidney in rheumatoid polyarthritis** (*Nicolae Mănescu, Ioan Romoșan*) 163
Etiopathogenesis of basic disease 163 Clinicobiological picture 163 Positive diagnosis 164 **Renal manifestations** 165 Anatomoclinical picture 165 Pathomorphology 165 The glomerular injury 166 The tubulointerstitial injury 167 The vascular injury 167 Course of disease. Prognosis 168 Treatment 168
REFERENCES 168
E. **The kidney in acute articular rheumatism** (*Nicolae Mănescu, Ioan Romoșan*) 169

Scanned with OKEN Scanner

Clinicobiological picture of basic disease 169 Positive diagnosis 169 **Renal manifestations** 170 Pathomorphology 170 Pathogenesis 170 Clinicobiological picture 171 Course of disease. Prognosis 171 Treatment 171

REFERENCES 171

F. **The kidney in the mixed disease of the connective tissue (Sharp's syndrome)** *(Ioan Romoşan, Nicolae Mănescu)* 172

Clinicobiological picture of basic disease 172 **Renal manifestations** 172 Pathomorphology 172 Clinical picture 172 Course of disease and prognosis of Sharp's syndrome 173 Treatment 173

REFERENCES 173

G. **The kidney in Schönlein-Henoch's disease** *(Ioan Romoşan, Nicolae Mănescu)* 173

Etiopathogenesis of basic disease 174 Clinicobiological picture 174 Positive diagnosis 175 **Renal manifestations** 175 Pathomorphology 175 Clinicobiological picture 176 Course of disease and prognosis 177 Treatment 177

REFERENCES 178

H. **The kidney in Goodpasture's syndrome** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 179

Etiopathogenesis of basic disease 179 Clinicobiological picture 179 **Renal manifestations** 180 Pathomorphology 180 Clinicobiological picture 181 Course of disease 181 Treatment 181

REFERENCES 182

I. **The kidney in Sjögren's syndrome** *(Mihai Voiculescu)* 183

Etiology of basic disease 184 Pathogenesis 184 Clinicobiological picture 185 Positive diagnosis 186 Differential diagnosis 186 **Renal manifestations** 186 Prognosis 188 Treatment 188

REFERENCES 189

J. **The kidney in sarcoidosis** *(Mihai Voiculescu)* 190

Etiology of basic disease 190 Pathogenesis 191 Clinicobiological picture 192 Positive diagnosis 193 Differential diagnosis 193 **Renal manifestations** 194 Pathomorphology 194 Prognosis 195 Treatment 195

REFERENCES 195

Chapter 3. **THE KIDNEY IN PROMINANTLY VASCULAR DISEASES** 197

A. **The kidney in malignant hypertension** *(Nicolae Mănescu)* 197

Benign nephroangiosclerosis 197

Clinical picture 197 **Renal manifestations** 199 Pathomorpho-

logy 199 Biological-functional picture 200 Pathogenesis 201 Course of disease. Complications. Prognosis 201 Differential diagnosis 202 Treatment 202

Malignant nephroangiosclerosis 203

Clinical picture 203 **Renal manifestations** 205 Pathomorphology 205 Biological-functional picture 206 Pathogenesis 207 Evolution and prognosis 207 Complications 208 Differential diagnosis 208 Treatment 208

REFERENCES 210

B. **The kidney in polyarteritis nodosa** *(Ioan Romoşan)* 211

Pathogenesis 211 Clinicobiological picture of basic disease 211 **Renal manifestations** 212 Pathomorphology 212 Clinicobiological picture 213 Course of disease. Prognosis 214 Treatment 215

REFERENCES 215

C. **The kidney in the hemolytic-uremic syndrome and in Moschowitz's disease** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 216

Etiology of basic disease 216 Pathogenesis 217 Incidence 217 Clinicobiological picture 217 **Renal manifestations** 219 Pathomorphology 219 Clinical picture 220 Course of disease. Prognosis 220 Treatment 221

REFERENCES 222

D. **The kidney in granulomatous angiites** *(Mihai Voiculescu)* 223

Lymphomatoid granulomatosis 223

Etiology 223 Clinicobiological picture 224 **Renal manifestations** 224 Treatment 224

Allergic granulomatosis (Churg-Strauss' syndrome) 224

Epidemiology 225 Etiology 225 Pathogenesis 225 Clinicobiological picture 225 Positive diagnosis 225 Differential diagnosis 225 **Renal manifestations** 225 Prognosis 226 Treatment 226

REFERENCES 226

E. **The kidney in Wegener's granulomatosis** *(Mihai Voiculescu)* . . . 226

Etiology of basic disease 226 Clinicobiological picture 226 **Renal manifestations** 227 Pathomorphology 227 Clinicobiological signs 228 Course of disease. Prognosis 228 Treatment 228

REFERENCES 229

Chapter 4. **THE KIDNEY IN INFECTIOUS DISEASES** 230

A. **The kidney in bacterial infections** 230

Bacterial diseases produced by group A (beta hemolytic) streptococci *(Marin Voiculescu)* 231

Epidemiology 231 Etiology 231 Pathogenesis 232 Clinical pictures 233 Diagnosis 234 **Renal manifestations** 234

Diffuse acute glomerulonephritis 234
Pathogenesis 235 Clinical picture 235 Diagnosis 235 Course of disease 235 Prognosis 236 Treatment 236 Prophylaxis 237
Bacterial diseases produced by streptococci pertaining to other groups *(Marin Voiculescu)* 237
REFERENCES 237
The kidney in bacterial endocarditis *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 238
Clinicobiological picture of basic disease 238 **Renal manifestations** 239 Pathomorphology 239 Pathogenesis 240 Clinicobiological picture 241 Course of disease. Prognosis 241 Treatment 241
REFERENCES 242
The kidney in septicemias *(Marin Voiculescu)* 242
Prevalence 243 Etiology 243 Pathogenesis 243 Clinical picture 244 Laboratory data 244 Course of disease 244 Diagnosis 244 **Renal manifestations** 244 Pathomorphology 244 Pathogenesis 244 Clinicobiological picture 245 Prognosis 246 Treatment 246
REFERENCES 246
The kidney in suppurative infections *(Marin Voiculescu)* 247
Etiology 247 **Renal manifestations** 247 Pathogenesis 247 Clinical picture 248 Diagnosis 248 Prognosis 248 Treatment 248
REFERENCES 248
The kidney in the infected ventriculoatrial shunt *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 249
Clinical picture of primary infection 249 **Renal manifestations** 249 Clinicobiological picture 249 Pathomorphology 249 Course of disease 250 Treatment 250
REFERENCES 250
The kidney in tuberculosis *(Nicolae Mănescu)* 250
Pathomorphology 250 Pathogenesis 251 Clinical picture 252 Complementary investigations 252 Course of disease. Prognosis 254 Complications 254 Treatment 255
REFERENCES 256
The kidney in syphilis *(Ioan Romoşan)* 256
Clinicobiological picture of basic disease 256 **Renal manifestations** 257 Pathomorphology 257 Pathogenesis 257 Course of disease 257 Treatment 258
REFERENCES 258
The kidney in leptospirosis *(Ioan Romoşan, Nicolae Romoşan)* 258
Clinicobiological picture of basic disease 258 **Renal manifestations** 259 Pathomorphology 259 Pathogenesis 259 Clinicobiological picture 259 Course of disease 260 Treatment 260
REFERENCES 260

Scanned with OKEN Scanner

The kidney in diphteria (*Marin Voiculescu*) 260
Epidemiology of basic disease 260 Etiology 261 Pathogenesis 261 Clinical picture 261 Laboratory data 262 Complications 262 Diagnosis 262 **Renal manifestations** 262 Pathomorphology 262 Clinical picture 262 Course of disease 263 Prognosis 263 Treatment 263 Prophylaxis 263
REFERENCES 263
The kidney in typhoid fever (*Marin Voiculescu*) 263
Epidemiology of basic disease 263 Etiology 264 Pathogenesis 264 Clinical picture 264 Laboratory data 264 Diagnosis 265 **Renal manifestations** 265 Pathomorphology 265 Clinical forms 265 Prognosis of typhoid fever 266 Treatment 266 Prophylaxis 266
REFERENCES 266
The kidney in bacillary dysenteria (*Marin Voiculescu*) 267
Epidemiology of basic disease 267 Etiology 267 Pathogenesis 267 Clinical picture 268 Laboratory data 268 Complications 268 Positive diagnosis 268 **Renal manifestations** 268 Pathomorphology 268 Pathogenesis 268 Clinical picture 269 Prognosis 269 Treatment 269 Prophylaxis 269
REFERENCES 269
The kidney in cholera (*Marin Voiculescu*) 269
Epidemiology of basic disease 270 Etiology 270 Pathogenesis 270 Clinical picture 270 Laboratory data 271 Diagnosis 271 **Renal manifestations** 271 Clinical picture 271 Prognosis 271 Treatment 271 Prophylaxis 271
REFERENCES 272
The kidney in brucellosis (*Marin Voiculescu*) 272
Epidemiology of basic disease 272 Pathogenesis 272 Clinical picture 273 Course of disease 273 Diagnosis 273 **Renal manifestations** 273 Pathomorphology 273 Clinical picture 273 Course of disease 273 Prognosis 273 Treatment 273 Prophylaxis 274
REFERENCES 274
The kidney in leprosy (*Marin Voiculescu*) 274
Epidemiology of basic disease 274 Etiology 274 Pathogenesis 274 Clinical picture 275 Course of disease 275 Diagnosis 275 **Renal manifestations** 275 Pathomorphology 275 Prognosis 276 Treatment 276 Prophylaxis 276
REFERENCE 276
B. **The kidney in viral infections** 276
REFERENCES 277
Hemorrhagic nephrosonephritis (*Marin Voiculescu*) 278
Epidemiology 278 Etiology 278 Pathogenesis 278 Clinical

picture 279 Laboratory data 279 Diagnosis 279 Prognosis 280 Treatment 280
REFERENCES 280
The kidney in adenoviroses (*Marin Voiculescu*) 280
Pathogenesis of basic disease 281 Diagnosis 281 **Renal manifestations** 281 Course of disease 281 Treatment 281 Prophylaxis 281
REFERENCES 281
The kidney in Herpetoviridae-induced diseases (*Marin Voiculescu*) 282
Herpes 282
Renal manifestations 282 Prophylaxis 283
Infectious mononucleosis 283
Epidemiology 283 Etiology 283 Pathogenesis 283 Clinical picture 283 Diagnosis 283 **Renal manifestations** 283 Course of disease. Prognosis 284 Treatment 284
The cytomegalic inclusion disease 284
Etiology 284 Pathogenesis 284 Clinical picture 285 Diagnosis 285 **Renal manifestations** 285 Pathomorphology 285 Treatment 285 Prophylaxis 285
Varicella and herpes (zona) zoster 285
Epidemiology 286 Clinical picture 286 Diagnosis 286 **Renal manifestations** 286 Prognosis 286 Treatment 287 Prophylaxis 287
REFERENCES 287
The kidney in influenza and in other respiratory viroses (*Marin Voiculescu*) 287
REFERENCES 288
The kidney in virus B hepatitis (*Marin Voiculescu*) 288
Clinicoevolutive forms 288 **Renal manifestations** 289
REFERENCES 289
The kidney in enteroviroses (*Marin Voiculescu*) 290
REFERENCES 291
The kidney in the acquired immune deficiency syndrome (*Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan*) 291
Incidence 291 Clinicobiological picture 291 Course of disease 292 **Renal manifestations** 292 Pathomorphology 292 Clinicobiological picture 292 Therapeutical methods 292
REFERENCES 292
C. The kidney in parasitic diseases 293
The kidney in malaria (*Marin Voiculescu*) 293
Pathogenesis 293 Clinical forms 294 Treatment 295
The kidney in schistosomiasis (*Marin Voiculescu*) 295

Causative agent 295 Diagnosis 295 Pathomorphology 295 Clinical picture 295 Course of disease 296 Treatment 296
The kidney in filariasis *(Marin Voiculescu)* 296
Renal manifestations 296
The kidney in tripanosomiasis *(Marin Voiculescu)* 297
The kidney in Kala-azar (visceral leishmaniasis) *(Marin Voiculescu)* 297
Clinical forms 297 **Renal manifestations** 297
The kidney in echinococcosis *(Marin Voiculescu)* 297
The kidney in trichinelliasis *(Marin Voiculescu)* 298
Clinicobiological picture of basic disease 298 **Renal manifestations** 299 Pathomorphology 299 Pathogenesis 299 Clinicobiological picture 299 Course of disease 299 Treatment 300
REFERENCES 300

Chapter 5. **THE KIDNEY IN HEMATOLOGIC DISEASES** *(Ioan Romoşan, Nicolae Mănescu)* 301
A. **The kidney in drepanocytic anemia** 301
Clinicobiological picture of basic disease 301 **Renal manifestations** 302 Pathogenesis 302 Pathomorphology 302 Hemodynamic changes 303 Renal functional changes 303 Clinical manifestations 304 Treatment 305
B. **The kidney in malignant hemopathies** 305
Clinicobiological picture 306 **Renal manifestations** 306 Invasion of renal parenchyma 307 Secondary involvement of renal parenchyma 307 Metabolic disorders 309
REFERENCES 310

Chapter 6. **THE KIDNEY IN VISCERAL NEOPLASIAS** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 313
Pathomorphology of basic disease 313 Pathogenesis 314 **Renal manifestations** 314 Direct tumoral invasion of the kidney 314 Secondary involvement of the kidney in extrarenal neoplasias 314
REFERENCES 316

Chapter 7. **THE KIDNEY AND NEPHROTOXICITY** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 318
Incidence 319 Pathogenesis 319
A. **Toxic nephropathies causing acute renal failure** 321
The poisoning with tubular nephrotoxics 321
Incidence 321 Favoring agents 321 Clinicobiological picture

322 Antibiotics 322 Analgesics and antipyretics 326 Anesthetics 326 Iodinated contrast media 326 Heavy metals 326 Hydrocarbon solvents 328 Ethylene glycol 329 Herbicides329 Methemoglobin-inducing substances 329 Mushroom poisoning 329 Chelating agents 329 Heroin 329

Acute obstructive uropathies 329

Contrast media 329 Metothrexate 330 Methoxyflurane 330 Sulphamides 330

Acute glomerular nephropathies 330

Toxic polyarterites 331

Acute toxic tubulointerstitial nephrites 331

Etiology 331 Pathogenesis 332 Pathomorphology 333 Clinical picture 333 **Renal manifestations** 333 Diagnosis 334 Evolution 334 Prognosis 335 Treatment 335

The drug-induced uremic hemolytic syndrome 335

B. **Toxic nephropathies causing chronic renal failure** 335

Chronic toxic-induced tubulointerstitial nephropathies 335

Analgesic nephropathy 335

Etiology 335 Pathomorphology 336 Pathogenesis 337 Clinicobiological picture 337 **Renal manifestations** 338 Course of disease. Prognosis 339 Complications 339 Positive diagnosis 340 Differential diagnosis 340 Treatment 340

Chronic tubulointerstitial nephropathies caused by heavy-metal poisoning 341

Chronic tubulointerstitial nephropathy caused by lead poisoning 341 Pathomorphology 341 Chronic tubulo-interstitial nephropathy caused by acute or chronic cadmium-poisoning 342

Chronic obstructive uropathies 342

Chronic toxic-induced glomerular nephropathies 342

Pathogenesis 343 Clinical picture 343 Course of disease 343 Treatment 345

C. **Toxic nephropathies causing hydroelectrolytic and acidobasic disturbances** 345

REFERENCES 347

Chapter 8. **THE KIDNEY IN LIVER DISEASES** *(Ioan Romoşan, Nicolae Mănescu)* 351

A. **Disturbances of renal sodium handling** 351

B. **Disturbances of renal water handling** 352

C. **Disturbances of renal acidification** 353

D. **The hepatorenal syndrome** 353

Pathogenesis 354 Clinicobiological picture354 Differential diagnosis 355 Course of disease. Prognosis 355 Treatment 356

E. Acute renal failure 356
Acute tubular necrosis 356 Acute renal failure induced by diuretic administration 357

F. Glomerular nephropathies 357
Pathomorphology 358 Pathogenesis 358 Clinicobiological picture 358 Course of disease. Prognosis 359 Treatment 359

G. Systemic vasculitis with renal involvement 359
REFERENCES 360

Chapter 9. **THE KIDNEY IN CARDIOVASCULAR DISEASES** *(Mihai Voiculescu)* 363

A. The kidney in cardiac failure 364
B. The kidney in myocardial infarction 369
Pathomorphology 369 Pathogenesis 370
C. The kidney in emboligenic heart diseases 370
Bacterial endocarditis 371 Mitral stenosis 371 Atrial myxoma 371 Instrumental investigation 371
D. The kidney in the cardiogenic shock 371
E. The kidney in high blood pressure 371
F. The kidney in endocardites 371
REFERENCES 371

Chapter 10. **THE KIDNEY IN CONGENITAL MALFORMATIONS** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 373

A. Renal agenesia 373
B. Renal hypoplasia 373
Pathomorphology 373
C. Horseshoe kidney 374
Pathomorphology 374 Clinical picture 374
D. Renal ectopy 375
Pathomorphology 375 Clinicobiological picture 375
E. The cystic diseases of the kidney 375
The polycystic kidney 375
Pathomorphology 377 Pathogenesis 377 Clinical picture 377 Functional investigation of the kidney 378 X-ray examination 378 Positive diagnosis 378 Associated anomalies 378 Course of disease 378 Prognosis 379 Complications 379 Treatment 379
The cystic disease of renal medulla 380
Pathomorphology 381 Pathogenesis 381 Clinical picture 381 Biological tests 382 X-ray examination 382 Course of disease 382 Treatment 382
The medullary sponge kidney (Gacchi's and Ricci's disease) . . . 382
Pathomorphology 382 Clinical picture 383 X-ray examination 383 Diagnosis 383 Course of disease 383 Treatment 383

The simple renal cysts 383
Pathomorphology 383 Clinical picture 384 X-ray examination 384 Diagnosis 384 Course of disease 384 Treatment 384
REFERENCES 384

Chapter 11. **THE KIDNEY IN HEREDOFAMILIAL DISEASES AND IN SIMILAR DISORDERS CAUSED BY OTHER ETIOLOGIC AGENTS** (*Ioan Romoşan, Nicolae Mănescu*). 386

A. **Heredofamilial diseases with prominantly glomerular involvement** 386
Chronic hereditary nephritis with deafness (Alport's syndrome) 386
Clinical picture of basic disease 386 **Renal manifestations** 387 Pathomorphology 387 Differential diagnosis 387 Pathogenesis 387 Clinicobiological picture 387 Course of disease 388 Treatment 388
Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry's disease) . . . 388
Clinicial picture 388 **Renal manifestations** 388 Pathomorphology 388 Course of disease 389 Treatment 389
Hereditary osteoonichodysplasia (the "nail-patella" syndrome) 389
Clinical picture 389 **Renal manifestations** 389 Pathomorphology 389 Course of disease 389 Treatment 390
The congenital nephrotic syndrome (Finnish type) 390
Clinicobiological picture 390 Pathomorphology 390 Diagnosis 390 Pathogenesis 390 Treatment 390
Other heredofamilial diseases with prominantly glomerular involvement 390

B. **Heredofamilial diseases with prominantly tubular involvement** . . 391
Renal tubular defects of phosphate transport 391
Vitamin -D-resistant rickets 391
Clinicobiological picture 391 **Renal manifestations** 392 Pathogenesis 392 Course of disease 392 Treatment 392
Renal tubular defects of aminoacids transport 392
Hartnup's disease 393
Clinicobiological picture 393 Pathogenesis 393 **Renal manifestations** 393 Course of disease 393 Treatment 393
Cystinuria 394
Pathomorphology 394 Pathogenesis 394 Clinicobiological picture 394 **Renal manifestations** 394 Course of disease 395 Treatment 395
Impairment of glucose transport 396
Pathomorphology 396 Pathogenesis 396 Diagnosis 396 Treatment 397
Fanconi's syndrome 397
Pathogenesis and pathomorphology 398 Clinicobiological picture 398 **Renal manifestations** 398 Course of disease 399 Treatment 399

Scanned with OKEN Scanner

Nefrogenic (vasopressin-resistant) diabetes insipidus 399
Etiology 399 Pathogenesis 399 Clinical picture 400 **Renal manifestations** 400 Pathomorphology 400 Clinicobiological picture 401 Course of disease 402 Treatment 402
Renal tubular acidosis 402
Distal renal tubular acidosis (DRTA) 403
Pathomorphology 404 Pathogenesis 405 Clinicobiological picture 405 **Renal manifestations** 405 Course of disease. Prognosis 407 Treatment 407
Proximal renal tubular acidosis (PRTA) 408
Etiology 409 Pathogenesis 409 Clinicobiological picture 409 Treatment 410 Differential diagnosis 410
Hyperkalemic renal tubular acidosis 411
Etiology 411 Pathogenesis 411 Treatment 411
REFERENCES 411

Chapter 12. **THE KIDNEY IN PREGNANCY** (*Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan*) 415

A. **Preeclampsia** 416
Pathomorphology 416 Pathogenesis 417 Clinicobiological picture 418 Incidence 418 **Renal manifestations** 419

B. **Eclampsia** 424
Clinicobiological picture 424 Course of disease 425 Prognosis 425

C. **Superimposed preeclampsia** 425
Clinicobiological picture 426 Course of disease 426

D. **Treatment of preeclampsia and of eclampsia** 426
Treatment of mild and respectively moderate forms of preeclampsia 427
Treatment of heavy forms of preeclampsia and treatment of eclampsia 428
Lowering blood pressure values 428 Preventing convulsions in heavy preeclampsia and alleviating them in eclampsia 430 Resuscitation- and intensive-care methods 430 Settling the termination of pregnancy 431

E. **Gestational high blood pressure** 431
F. **Acute renal failure in pregnancy** 432
Etiology 432 Pathomorphology 432 Clinicobiological picture 432
Acute renal failure by nonobstetrical causes 433
Acute renal failure by obstetrical causes 433

Acute renal failure in the course of heavy preeclampsia and eclampsia 433 Acute renal failure following *abruptio placentae* and other complications of pregnancy 433

Bilateral cortical renal necrosis 433

Clinicobiological picture 434

Acute renal failure specific to pregnancy 434

Acute renal failure caused by obstetrical pseudoacute yellow atrophy (gestational acute liver steatosis) 434 Postpartum idiopathic acute renal failure (postpartum uremic hemolytic syndrome) 434

The treatment of acute renal failure in pregnancy 434

G. **Gestational acute pyelonephritis** 435

Clinicobiological picture 435 Prognosis 436 Treatment 436

H. **Asymptomatic bacteriuria in pregnancy** 437

Incidence. 437 Course of disease 437 Treatment 438

REFERENCES 438

Chapter 13. **THE KIDNEY IN CUTANEOUS DISEASES** *(Ioan Romoşan, Nicolae Mănescu)* 443

A. **Psoriazis** 443

B. **Erythema multiforme** 443

C. **Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease)** 444

D. **Atopic dermatitis** 444

E. **Dermatitis herpetiformis (Düring-Brocq's disease)** 444

REFERENCES 445

Chapter 14. **THE KIDNEY IN THE RADIATION-INDUCED DISEASE** *(Ioan Romoşan, Nicolae Mănescu)* 447

Pathomorphology 447 Pathogenesis 448 Clinical picture 448 Treatment 449

REFERENCES 449

Chapter 15. **THE KIDNEY IN URINARY-TRACT OBSTRUCTIONS (OBSTRUCTIVE NEPHROPATHY)** *(Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan)* 451

Etiology 451 Incidence 451 Pathomorphology 451 Pathogenesis and pathophysiology 453 Hemodynamic changes 454 Functional disorders of the kidney 455 Clinical manifestations 458 Laboratory investigations 460 Radiological and ultrasonographical signs 460 Course of disease 462 Complications 462 Prognosis 463 Treatment 463

REFERENCES 464

Scanned with OKEN Scanner

Chapter 16. THE KIDNEY IN RENAL TRANSPLANTATION (*Nicolae Mănescu, Ioan Romoşan*) 466

A. Functional deficiency of the allografted kidney 467

Rejection of the kidney allograft 468

Hyperacute renal allograft rejection 469 Pathogenesis 469 Pathomorphology 469 Clinical picture 469 Treatment 470 Acute renal allograft rejection 470 Pathomorphology 470 Pathogenesis 471 Clinicobiological picture 471 Treatment 473 Chronic renal allograft rejection 474 Pathomorphology 474 Pathogenesis 474 Clinicobiological picture 474 Treatment 475

B. Glomerular impairment of the allografted kidney 477

Recurrent glomerulonephritis 477

Incidence 477 Pathogenesis 477 Clinicobiological picture 477 Diagnostic problems 478 Treatment 479

De novo glomerulonephritis 479

Rejection glomerulonephritis 480

C. Obstructive nephropathy of the renal allograft 480

D. Urinary-tract infection following renal transplantation 481

E. Arterial stenosis of the renal allograft 482

F. Blood hypertension following renal transplantation 482

Treatment 483

REFERENCES 484

НИКОЛАЕ МЭНЕСКУ, ЛЕОНИДА ДЖЕОРДЖЕСКУ, ИОАН РОМОШАН, МИХАЙ ВОЙКУЛЕСКУ, МАРИН ВОЙКУЛЕСКУ, *Nefropatiile secundare* (Вторичные нефропатии), Издательство Академии, Бухарест, 1986, 520 стр.

Содержание*

ВВЕДЕНИЕ 19

Глава 1. ПОЧКИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ 21

А. **Почки при сахарном диабете** (*Иоан Ромошан, Николае Мэнеску*) 21

Диабетический гломерулосклероз 22

Патогенез 22 Морфопатология 23 Клинико-биологическая картина 25 Почечное функциональное обследование 27 Клинические формы 27 Положительный диагноз 28 Дифференциальный диагноз 28 Эволюция. Осложнения. Прогноз 29 Лечение 29

Диабетический пиелонефрит 31

Этиология 31 Морфопатология 31 Клиническая картина 31 Лечение 32

Почечный папиллярный некроз 32

Патогенез 32 Клиническая картина 32 Эволюция 32 Прогноз 32 Лечение 32

Повреждение Армании-Эбштейн 33

Почечный артериосклероз 33

Почечный артериолосклероз 33

ЛИТЕРАТУРА 34

Б. **Почки при нарушениях метаболизма мочевой кислоты** (*Николае Мэнеску*) 35

Гиперурикемия 36

Патогенез 36 Клиническая картина 37 Дополнительные обследования 37 **Почечные проявления** 37

Острая мочевая нефропатия 37

Клинико-биологическая картина 38 Лечение 38 Эволюция и прогноз 39

Хроническая мочевая нефропатия 39

Морфопатология 39 Патогенез 40 Диагноз 40 Клиническая картина 40 Лечение 41 Эволюция 42

Мочевой нефролитиаз 42

Частота заболевания 43 Этиопатогенез 43 Клиническая картина 44 Лечение 44

ЛИТЕРАТУРА 44

В. **Почки при нарушениях метаболизма оксалатной кислоты** (*Иоан Ромошан*) 46

Гипероксалурия 46

Патогенез 46 Диагноз 46 **Почечные проявления** 47

---

* В рамках каждой главы отдел морфопатологии разработан проф. Леонидой Джорджеску.

Зачаточный оксалатный литиаз 47
Эволюция 47 Прогноз 47 Морфопатология 47
Острая оксалатная нефропатия 48
Патогенез 48 Лечение 48
Хроническая оксалатная нефропатия 49
Лечение 49
ЛИТЕРАТУРА 50

Г. Почки при нарушениях метаболизма кальция и фосфора *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* 50

Почки при нарушениях метаболизма кальция 50
Гиперкальцемия 50
Клиникобиологическая картина 51 **Почечные проявления** 52
Кальциевый нефролитиаз 52
Клиническая картина 53 Анализ мочи 54 Другие исследования 54 Лечение 55
Почечная недостаточность 55
Морфопатология 56
Нефрокальциноз 57
Диагноз 57
Почечные функциональные нарушения, следующие гиперкальцемии 58
Лечение гиперкальцемии 60
Гипокальцемия 61
Почечные проявления 62
Почки при нарушениях метаболизма фосфора 62
Гиперфосфатемия 62
Этиология 62 Анатомоклинические эффекты 63 Диагноз 64 **Почечные проявления** 64 Лечение 64
Гипофосфатемия 65
Этиология 65 Патогенез 65 Клинико-биологическая картина 66 **Почечные проявления** 66 Лечение 67
ЛИТЕРАТУРА 67

Д. Почки при нарушениях метаболизма натрия, воды и калия *(Иоан Ромошан, Николае Мэнеску)* 69

Гипонатриэмия 69
Этиология 69 Клиническая картина 70 Биологические признаки 70 **Почечные проявления** 71 Лечение 72
Гипокалиэмия 72
Этиология 72 Клинико-биологическая картина 73 Дополнительные обследования 74 Диагноз 74 **Почечные проявления** 74
Гипокалиэмическая нефропатия 75
Морфопатология 75 Эволюция 76 Лечение 76
Гиперкалиэмия 78
Этиология 78 Клиническая картина 78 **Почечные проявления** 78 Лечение 78
ЛИТЕРАТУРА 78

Е. Почки при амилоидозе *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* 79

Этиология основной болезни 80 Патогенез 80 Клиническая картина 82 **Почечные проявления** 83
Амилоидная нефропатия 83
Морфопатология 83 Клинико-биологическая картина

84 Радиологический экзамен 85 Анатомо-клинические формы 85 Гломерулярная амилоидная нефропатия 85 Тубулярная амилоидная нефропатия 86 Положительный диагноз 86 Дифференцированный диагноз 87 Эволюция. Осложнения. Прогноз 88 Лечение 89

ЛИТЕРАТУРА 90

Ж. **Почки при множественной миэломе** (*(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* 91

Клинико-биологическая картина основного заболевания 91 Дополнительные обследования 92 **Почечные проявления** 93 Патогенез 94 Морфопатология 94 Дифференциальный диагноз 95 Клинико-биологическая картина 95 Лечение 98

ЛИТЕРАТУРА 99

З. **Почки при макроглобулинемии Вальденстрема** *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* 100

Клинико-биологическая картина при основной болезни 100 Дополнительные обследования 100 **Почечные проявления** 101 Патогенез 101 Морфопатология 101 Лечение 102

ЛИТЕРАТУРА 102

И. **Почки при болезни тяжелых цепей** *(Михай Войкулеску)* . 103

Клинико-биологическая картина 103 Прогноз 103 Лечение 103

ЛИТЕРАТУРА 103

Й. **Почки при моноклональных гемопатиях с неопределенным значением** *(Михай Войкулеску)* 103

Положительный диагноз 104 Дифференциальный диагноз 104 **Почечные проявления** 104 Лечение 105

ЛИТЕРАТУРА 105

К. **Почки при криоглобулинемии** *(Михай Войкулеску)* 105

Этиология основной болезни 106 Патогенез 106 Клиническая картина 109 Дополнительные обследования 109 Диагноз 110 Дифференциальный диагноз 110 **Почечные проявления** 110 Морфопатогенез 110 Клиническая картина 111 Дополнительные обследования 111 Прогноз криоглобулинемии 111 Лечение криоглобулинемий 112

ЛИТЕРАТУРА 113

Л. **Почки при мускулярных заболеваниях** *(Иоан Ромошан, Николае Мэнеску)* 113

Причины рабдомиолиза 113 Патогенез 114 Клиническая картина 114 Дополнительные обследования 115 **Почечные проявления** 115 Морфопатология 115 Клинико-биологическая картина 115 Эволюция 116 Прогноз 116 Лечение 116

ЛИТЕРАТУРА 116

Глава 2. **ПОЧКИ ПРИ КОЛЛАГЕНОВЫХ БОЛЕЗНЯХ (КОЛЛАГЕНОЗАХ)** 118

А. **Почки при системной красной волчанке** (Lupus erythematodes) *(Михай Войкулеску)* . . . 118

Этиология основной болезни 118 Патогенез 122 Клинико-биологическая картина 124 Положительный диагноз 127 Дифференциальный диагноз 127 **Почечные проявления** 127 Патогенез 128 Морфопатология 138 Клинико-биологическая картина 140 Прогноз 141 Лечение 143

ЛИТЕРАТУРА . . . 147

Б. **Почки при дерматомиозитах** *(Иоан Ромошан, Николае Мэнеску)* . . . 152

Этиопатогенез основной болезни 152 Клинико-биологическая картина 152 **Почечные проявления** 154 Морфопатология 154 Прогноз 154 Лечение 154

ЛИТЕРАТУРА . . . 154

В. **Почки при прогрессивном системном склерозе** *(Михай Войкулеску)* . . . 155

Этиология основной болезни 155 Патогенез 156 Клинико-биологическая картина 156 Положительный диагноз 157 Дифференциальный диагноз 157 **Почечные проявления** 157 Морфопатогенез 158 Дифференциальный диагноз 158 Клинико-биологическая картина 159 Прогноз склеродермии 160 Лечение 160

ЛИТЕРАТУРА . . . 162

Г. **Почки при ревматоидном полиартрите** *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* . . . 163

Этиопатогенез при основной болезни 163 Клинико-биологическая картина 163 Положительный диагноз 164 **Почечные проявления** 165 Анатомоклиническая картина 165 Морфопатология 165 Гломерулярное поражение 166 Тубулоинтерстициальное поражение 167 Васкулярное поражение 167 Эволюция 168 Прогноз 168 Лечение 168

ЛИТЕРАТУРА . . . 168

Д. **Почки при остроартикулярном ревматизме** *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* . . . 169

Клинико-биологическая картина основной болезни 169 Положительный диагноз 169 **Почечные проявления** 170 Морфопатология 170 Патогенез 170 Клинико-биологическая картина 171 Эволюция. Прогноз 171 Лечение 171

ЛИТЕРАТУРА . . . 171

Е. **Почки при смешанной болезни соединительной ткани** *(синдром Шарпа) (Иоан Ромошан, Николае Мэнеску)* . . . 172

Клинико-биологическая картина основной болезни 172 **Почечные проявления** 172 Морфопатология 172 Клиническая картина 172 Эволюция и прогноз синдрома Шарпа 173 Лечение 173

ЛИТЕРАТУРА . . . 173

Ж. **Почки при болезни Schönlein-Henoch** *(Иоан Ромошан, Николае Мэнеску)* 173

Этиопатогенез основной болезни 174 Клинико-биологическая картина 174 Положительный диагноз 175 **Почечные проявления** 175 Морфопатология 175 Клинико-биологическая картина 176 Эволюция и прогноз 177 Лечение 177

ЛИТЕРАТУРА 178

З. **Почки при синдроме Goodpasture** *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* 179

Этиопатогенез основной болезни 179 Клинико-биологическая картина 179 **Почечные проявления** 180 Морфопатология 180 Клинико-биологическая картина 181 Эволюция 181 Лечение 181

ЛИТЕРАТУРА 182

И. **Почки при синдроме Sjögren** *(Михай Войкулеску)* 183

Этиология основной болезни 184 Патогенез 184 Клинико-биологическая картина 185 Положительный диагноз 186 Дифференциальный диагноз 186 **Почечные проявления** 186 Прогноз 188 Лечение 188

ЛИТЕРАТУРА 189

К. **Почки при саркоидозе** *(Михай Войкулеску)* 190

Этиология основной болезни 190 Патогенез 191 Клинико-биологическая картина 192 Положительный диагноз 193 Дифференциальный диагноз 193 **Почечные проявления** 194 Морфопатология 194 Прогноз 195 Лечение 195

ЛИТЕРАТУРА 195

Глава 3. **ПОЧКИ ПРИ ДОМИНИРУЮЩИХ ВАСКУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЯХ** 197

А. **Почки при артериальной гипертонии** *(Николае Мэнеску)* 197

Доброкачественный нефроангиосклероз 197

Клиническая картина 197 **Почечные проявления** 199 Морфопатология 199 Функционально-биологическая картина 200 Патогенез 201 Эволюция. Осложнения. Прогноз 201 Дифференциальный диагноз 202 Лечение 202

Злокачественный нефроангиосклероз 203

Клиническая картина 203 **Почечные проявления** 205 Морфопатология 205 Функционально-биологическая картина 206 Патогенез 207 Эволюция и прогноз 207 Осложнения 208 Дифференциальный диагноз 208 Лечение 208

ЛИТЕРАТУРА 210

Б. **Почки при узловом периартерите** *(Иоан Ромошан)* 211

Патогенез 211 Клинико-биологическая картина основной болезни 211 **Почечные проявления** 212 Морфопатология 212 Клинико-биологическая картина 213 Эволюция и прогноз 214 Лечение 215

ЛИТЕРАТУРА 215

В. **Почки при мочевом гемолитическом синдроме и болезнь Moschowitz** *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* 216

Этиология основной болезни 216 Патогенез 217 Частота 217 Клинико-биологическая картина 217 **Почечные проявления** 219 Морфопатология 219 Клиническая картина 220 Эволюция и прогноз 220 Лечение 221

ЛИТЕРАТУРА 222

Г. **Почки при грануломатозных ангеитах** *(Михай Войкулеску)* 223

Лимфоматоидный грануломатоз 223

Этиология 223 Клинико-биологическая картина 224 **Почечные проявления** 224 Лечение 224

Алергический грануломатоз (синдром Churg-Strauss) 224

Эпидемиология 225 Этиология 225 Патогенез 225 Клинико-биологическая картина 225 Положительный диагноз 225 Дифференциальный диагноз 225 **Почечные проявления** 225 Прогноз 226 Лечение 226

ЛИТЕРАТУРА 226

Д. **Почки при грануломатозе Wegener** *(Михай Войкулеску)* . . 226

Этиология основной болезни 226 Клинико-биологическая картина 226 **Почечные проявления** 227 Морфопатология 227 Клинико-биологические признаки 228 Эволюция и прогноз 228 Лечение 228

ЛИТЕРАТУРА 229

Глава 4. **ПОЧКИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

А. **Почки при бактериальных инфекциях** 230

Бактериальные болезни, вызванные стрептококами группы А (бетагемолитическими) *(Марин Войкулеску)* 231

Эпидемилогия 231 Этиология 231 Патогенез 232 Клинические картины 233 Диагноз 234 **Почечные проявления** 234

Диффузный острый гломерулонефрит 234

Патогенез 235 Клиническая картина 235 Диагноз 235 Эволюция 235 Прогноз 236 Лечение 236 Профилактика 236

Бактериальные болезни, вызванные стрептоками других групп *(Марин Войкулеску)* 237

ЛИТЕРАТУРА 237

Почки при инфекционном эндокардите *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* 238

Клинико-биологическая картина основной болезни 238 238 **Почечные проявления** 239 Морфопатология 239 Патогенез 240 Клинико-биологическая картина 241 Эволюция и прогноз 241 Лечение 241

ЛИТЕРАТУРА 242

Почки при септицемиях *(Марин Войкулеску)* 242

Превалентность 243 Этиология 243 Патогенез 243 Клиническая картина 244 Лабораторные данные 244 Эволюция 244 Диагноз 244 **Почечные проявления** 244 Морфопатология 244 Патогенез 244 Клинико-биологическая картина 245 Прогноз 246 Лечение 246

ЛИТЕРАТУРА 246

Почки при гнойных инфекциях *(Марин Войкулеску)* . . . 247
Этиология 247 **Почечные проявления** 247 Патогенез 247 Клиническая картина 248 Диагноз 248 Прогноз 248 Лечение 248
ЛИТЕРАТУРА 248

Почки при зараженном вентрикулоатриальном шунте *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* 249
Клиническая картина первичной инфекции 249 **Почечные проявления** 249 Клинико-биологическая картина 249 Морфопатология 249 Эволюция 250 Лечение 250
ЛИТЕРАТУРА 250

Почки при туберкулезе *(Николае Мэнеску)* 250
Морфопатология 250 Патогенез 250 Клиническая картина 254 Дополнительные обследования 254 Эволюция и прогноз 254 Осложения 254 Лечение 255
ЛИТЕРАТУРА 256

Почки при сифилисе *(Иоан Ромошан)* 256
Клинико-биологическая картина основной болезни 256 **Почечные проявления** 257 Морфопатология 257 Патогенез 257 Эволюция 257 Лечение 258
ЛИТЕРАТУРА 258

Почки при лептоспирозе *(Иоан Ромошан, Николае Мэнеску)* 258
Клинико-биологическая картина основной болезни 258 **Почечные проявления** 259 Морфопатология 259 Патогенез 259 Клинико-биологическая картина 259 Эволюция 260 Лечение 260
ЛИТЕРАТУРА 260

Почки при дифтерии *(Марин Войкулеску)* 260
Эпидемиология основной болезни 260 Этиология 261 Патогенез 261 Клиническая картина 261 Лабораторные данные 262 Осложнения 262 Диагноз 262 **Почечные проявления** 262 Морфопатология 262 Клиническая картина 262 Эволюция 263 Прогноз 263 Лечение 263 Профилактика 263
ЛИТЕРАТУРА 263

Почки при брюшном тифе *(Марин Войкулеску)* 263
Эпидемиология основной болезни 263 Этиология 264 Патогенез 264 Клиническая картина 264 Лабораторные данные 264 Диагноз 265 **Почечные проявления** 265 Морфопатология 265 Клинические формы 265 Прогноз брюшного тифа 266 Лечение 266 Профилактика 266
ЛИТЕРАТУРА 266

Почки при бактериальной дизентерии *(Марин Войкулеску)* 267
Эпидемиология основной болезни 267 Этиология 267 Патогенез 267 Клиническая картина 268 Лабораторные анализы 268 Осложнения 268 Положительный диагноз 268 **Почечные проявления** 268 Морфопатология 268 Патогенез 268 Клиническая картина 269 Прогноз 269 Лечение 269 Профилактика 269
ЛИТЕРАТУРА 269

Почки при холере *(Марин Войкулеску)* 269
Эпидемиология основной болезни 270 Этиология 270 Патогенез 270 Клиническая картина 270 Лабораторные данные 271 Диагноз 271 **Почечные проявления** 271

Scanned with OKEN Scanner

Клиническая картина 271 Прогноз 271 Лечение 271 Профилактика 271
ЛИТЕРАТУРА 272

Почки при бруцелезе *(Марин Войкулеску)* 272
Эпидемиология основной болезни 272 Патогенез 272 Клиническая картина 273 Эволюция 273 Диагноз 273 **Почечные проявления** 273 Морфопатология 273 Клиническая картина Эволюция 273 Прогноз 273 Лечение 273 Профилактика 274
ЛИТЕРАТУРА 274

Почки при лепре *(Марин Войкулеску)* 274
Эпидемиология основной болезни 274 Этиология Патогенез 274 Клиническая картина 275 Эволюция 275 Диагноз 275 **Почечные проявления** 275 Морфопатология 275 Прогноз 276 Лечение 276 Профилактика 276
ЛИТЕРАТУРА 276

Б. **Почки при вирусных инфекциях** *(Марин Войкулеску)* . . 276
ЛИТЕРАТУРА 277

Геморрагический нефрозонефрит *(Марин Войкулеску)* . . 278
Эпидемиология 278 Этиология 278 Патогенез 278 Клиническия картина 279 Лабораторные данные 279 Диагноз 279 Прогноз 280 Лечение 280
ЛИТЕРАТУРА 280

Почки при аденовирозах *(Марин Войкулеску)* 280
Патогенез основной болезни 281 Диагноз 281 **Почечные проявления** 281 Эволюция 281 Лечение 281 Профилактика 281
ЛИТЕРАТУРА 281

Почки при болезнях, вызванных вирусами из семейства *Herpetoviridae* *(Марин Войкулеску)* 282
Герпес 282
Почечные проявления 282 Профилактика 283
Инфекционный мононуклеоз 283
Эпидемиология 283 Этиология 283 Патогенез 283 Клиническая картина 283 Диагноз 283 **Почечные проявления** 283 Эволюция и прогноз 284 Лечение 284
Болезнь с цитомегалическим вирусом 284
Этиология 284 Патогенез 284 Клиническая картина 285 Диагноз 285 **Почечные проявления** 285 Морфопатология Лечение 285 Профилактика 285
Ветряная оспа и герпес (зона) зостер 285
Эпидемиология 286 Клиническая картина 286 Диагноз 286 **Почечные проявления** 286 Прогноз 286 Лечение 287 Профилактика 287
ЛИТЕРАТУРА 287

Почки при гриппе и других респираторных вировах *(Марин Войкулеску)* 287
ЛИТЕРАТУРА 288
Почки при гепатите с вирусом B *(Марин Войкулеску)* . 288
Клинико-эволютивные формы 288 **Почечные проявления** 289
ЛИТЕРАТУРА 289

Почки при энтеровирозах *(Марин Войкулеску)* 290
ЛИТЕРАТУРА 291

Почки при синдроме приобретенной иммунитарной недостаточности *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* 291
Частота 291 Клинико-биологическая картина 291 Эволюция 292 **Почечные проявления** 292 Морфопатология 292 Клинико-биологическая картина 292 Терапевтические методы 292
ЛИТЕРАТУРА 292

В. Почки при паразитарных болезнях 293

Почки при малярии *(Марин Войкулеску)* 293
Патогенез 293 Клинические формы 294 Лечение 295
Почки при Schislosomiasis *(Марин Войкулеску)* 295
Причинный агент 295 Диагноз 295 Морфопатология 295 Клиническая картина 295 Эволюция 296 Лечение 296
Почки при филариозисе *(Марин Войкулеску)* 296
Почечные проявления 296
Почки при трипаносомиазе *(Марин Войкулеску)* 297
Почки при кишечном лейшманиозе *(Марин Войкулеску)* 297
Клиническкие формы 297 **Почечные проявления** 297
Почки при эхинококкозе *(Мария Войкулеску)* 297
Почки при трихинелозе *(Марин Войкулеску)* 298
Клинико-биологическая картина основной болезни 298 **Почечные проявления** 299 Морфопатология 299 Патогенез 299 Клинико-биологическая картина 299 Эволюция 299 Лечение 300
ЛИТЕРАТУРА 300

Глава 5. ПОЧКИ ПРИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ *(Иоан Ромошан, Николае Мэнеску)* 301

А. Почки при дрепаноцитарной анемии 301

Клинико-биологическая картина основной болезни 301 **Почечные проявления** 302 Патогенез 302 Морфопатология 302 Гемодинамические изменения 303 Почечные функциональные изменения 303 Клинические проявления 304 Лечение 304

Б. Почки при злокачественных гемопатиях 305

Клинико-биологическая картина 306 **Почечные проявления** 306 Инвазия почечного паренхима 307 Вторичное повреждение почечного паренхима 307 Метаболические нарушения 309
ЛИТЕРАТУРА 310

Глава 6. ПОЧКИ ПРИ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* 313

Морфопатология основной болезни 313 Патогенез 314 **Почечные проявления** 314 Прямая почечная опухолевая инвазия 314 Вторичное почечное повреждение при внепочечных неопластических болезнях 314
ЛИТЕРАТУРА 316

Глава 7. ПОЧКИ И НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* 318
Частота 319 Патогенез 319

А. Токсические нефропатии, вызывающие острую почечную недостаточность 321

Интоксикация тубулярными нефротоксическими веществами 321
Частота 321 Благоприятствующие факторы 321 Клинико-биологическая картина 322 Антибиотики 322 Анальгетические антипиретические вещества 326 Анестезические вещества 326 Йодистые контрастные вещества 326 Тяжелые металлы 326 Органические растворители 328 Этилен-гликоль 329 Гербициды 329 Метгемоглобулизантные вещества 329 Отравлениея грибами 329 Келяторные агенты 329 Героин 329

Острые обструктивные уропатии 329
Контрастные вещества 329 Метотрексат 330 Метоксифлуран 330 Сульфамиды 330

Острые гломерулярные нефропатии 330

Токсические полиартериты 331

Острые токсические тубулоинтерстициальные нефриты . . . 331
Этиология 331 Патогенез 332 Морфопатология 333 Клиническая картина 332 **Почечные проявления** 333 Диагноз 334 Эволюция 334 Прогноз 335 Лечение 335

Медикаментозный уремический гемолитический синдром 335

Б. Токсические нефропатии, вызывающие хроническую почечную недостаточность 335

Хронические тубулоинтерстициальные нефриты токсического происхождения 335

Анальгетическая нефропатия 335
Этиология 335 Морфопатология 336 Патогенез 337 Клинико-биологическая картина 337 Почечные проявления 338 Эволюция и прогноз 339 Осложнения 339 Положительный диагноз 340 Дифференциальный диагноз 340 Лечение 340

Хронические тубулоинтерстициальные нефропатии, вызванные отравлениями тяжелыми металлами 341
ХИН, вызванные отравлением свинцом 341 Морфопатология 341 ХИН, вызванные острым или хроническим отравлением кадмием 342

Хронические обструктивные уропатии 342

Хронические гломерулярные нефропатии токсического происхождения 342
Патогенез 343 Клиническая картина 343 Эволюция 343 Лечение 345

В. Токсические нефропатия, вызывающие гидроэлектролитические и кислотно-щелочные нарушения 345

ЛИТЕРАТУРА 347

Глава 8. **ПОЧКИ ПРИ ГЕПАТИТЕ** 351

А. Нарушение почечного реглирования натрия 351
Б. Нарушение почечного реглирования воды 352
В. Нарушение почечной кислотно-желчной деятельности . . . 353
Г. Печеночно-почечный синдрон 353

Патогенез 354 Клинико-биологическая картина 354 Дифференциальный диагноз 355 Эволюция и прогноз 355 Лечение 356

Д. **Острая почечная недостаточность** 356

Острый тубулярный некроз 356 ОТН после приема мочегонных средств 357

Е. **Гломерулярные нефропатии** 357

Морфопатология 358 Патогенез 358 Клинико-биологическая картина 358 Эволюция и прогноз 359 Лечение 359

И. **Системный васкулит с почечным нарушением** 359

ЛИТЕРАТУРА 360

Глава 9. **ПОЧКИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ БОЛЕЗНЯХ** *(Михай Войкулеску)* 363

А. **Почки при сердечной недостаточности** 364

Б. **Почки при миокардитическом инфаркте** 369

Морфопатология 369 Патогенез 370

В. **Почки при эмболигенных сердечных болезнях** 370

Бактериальный эндокардит 371 Митральный стеноз 371 Атриальный миксом 371 Инструментальное обследование 371

Г. **Почки при кардиогенном шоке** 371

Д. **Почки при артериальной гипертонии** 371

Е. **Почки при эндокардитах** 371

ЛИТЕРАТУРА 371

Глава 10. **ПОЧКИ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЯХ** *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* 373

А. **Почечная агенезия** 373

Б. **Почечная гипоплазия** 373

Морфопатология 373

В. **Почки «потковообразные»** 374

Морфопатология 374 Клиническая картина 374

Г. **Почечная эктопия** 375

Морфопатология 375 Клинико-биологическая картина

Д. **Кистозные болезни почек** 375

Поликистозные почки 375

Морфопатология 377 Патогенез 377 Клиническая картина 377 Почечное функциональное обследование 377 Радиологический экзамен 378 Положительный диагноз 378 Эволюция 378 Прогноз 379 Осложнения 379 Лечение 379

Кистозная болезнь почечной медуллярной ткани 380

Морфопатология 381 Патогенез 381 Клиническая картина 381 Биологические пробы 382 Радиологический экзамен 382 Эволюция 382 Лечение 382

Болезнь спонгиозной медуллярной почечной ткани (болезнь Cacchi и Ricci) 382

Морфопатология 382 Клиническая картина 383 Радиологический экзамен 383 Эволюция 383 Прогноз 383 Лечение 383

Простые почечные кисты 383

Морфопатология 383 Клиническая картина 384 Радио-

логический экзамен 384 Диагноз 384 Эволюция 384 Лечение 384
ЛИТЕРАТУРА 384

Глава 11. **ПОЧКИ ПРИ СЕМЕЙНО-ВРОЖДЕННЫХ БОЛЕЗНЯХ И СИМИЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЯХ С ДРУГОЙ ЭТИОЛОГИЕЙ** *(Иоан Ромошан, Николас Мэнеску)* 386

А. **Семейно-врожденные болезни с доминирующим гломерулярным нарушением** 386

Хронический врожденный нефрит с глухотой (синдром Alport) 386
Клиническая картина основной болезни 386 **Почечные проявления** 387 Морфопатология 387 Дифференциальный диагноз 387 Патогенез 387 Клинико-биологическая картина 387 Эволюция 388 Лечение 388

Angiokeratoma corporis diffusum universale (болезнь Fabry) 388
Клиническая картина 388 **Почечные проявления** 388 Морфопатология 388 Эволюция 389 Лечение 389

Врожденная остеоониходисплазия (синдром «ноготь-коленная чашечка») 389
Клиническая картина 389 **Почечные проявления** 389 Морфопатология 389 Эволюция 389 Лечение 390

Врожденный нефротический синдром (финдляндского типа) 390
Клинико-биологическая картина 390 Морфопатология 390 Диагноз 390 Патогенез 390 Лечение 390

Другие семейно-врожденные болезни с доминирующим гломерулярным доминирующим нарушением 391

Б. **Семейно-врожденные болезни с доминирующим тубулярным нарушением** 391

Почечные тубулярные дефекты переноса фосфата 391
Рахитизм, резистентный на витамин Д 391
Клинико-биологическая картина 391 **Почечные проявления** 392 Патогенез 392 Эволюция 392 Лечение 392

Почечные тубулярные дефекты переноса аминокислот . . . 392
Болезнь Hartnup 393
Клинико-биологическая картина 393 Патогенез 393 **Почечные проявления** 393 Эволюция 393 Лечение 393

Цистинурия 394
Морфопатология 394 Патогенез 394 Клинико-биологическая картина 394 **Почечные проявления** 394 Эволюция 395 Лечение 395

Нарушения переноса глюкозы 396
Морфопатология 396 Патогенез 396 Диагноз 396 Лечение 397

Синдром Fanconi 397
Патогенез и морфопатология 398 Клинико-биологическая картина 398 **Почечные проявления** 398 Эволюция 399 Лечение 399

Вялый нефрегенный диабет 399
Этиология 399 Патогенез 399 Клиническая картина 400 **Почечные проявления** 400 Морфопатология 401 Клинико-биологическая картина 401 Эволюция 402 Лечение 402

Почечный тубулярный ацидоз 402
Дистальный почечный тубулярный ацидоз (ДПТА) 403
Морфопатология 404 Патогенез 405 Клинико-биологическая картина 405 **Почечные проявления** 405 Эволюция и прогноз 407 Лечение 407

Проксимальный почечный тубулярный ацидоз (ППТА) . 408
Этиология 409 Патогенез 409 Клинико-биологическая картина 409 Лечение 410 Дифференциальный диагноз 410
Гиперкалийный почечный тубулярный ацидоз 411
Этиология 411 Патогенез 411 Лечение 411

ЛИТЕРАТУРА 411

Глава 12. **ПОЧКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ** *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* 415

А. **Преэклампсия** 416

Морфопатология 416 Патогенез 419 Клинико-биологическая картина 418 Частота 418 **Почечные проявления** 419

Б. **Эклампсия** 424

Клинико-биологическая картина 424 Эволюция 425 Прогноз 425

В. **Сверхдобавленная реэклампсия** 425

Клинико-биологическая картина 426 Эволюция 426

Г. **Лечение преэклампсии и эклампсии** 426
Лечение легких и умеренных форм преэклампсии 427
Лечение острых форм преэклампсии и лечение эклампсии . . . 428
Понижение показателей кровяного давления 428 Предупреждение конвульсий при острой преэклампсии и их лечение при эклампсии 430 Меры по реанимации и интенсивному лечению 430 Установление момента окончания беременности 431

Д. **Артериальное гипердавление в период беременности** 431

Е. **Острая почечная недостаточность в ходе беременности** 432

Этиология 432 Морфопатология 432 Клинико-биологическая картина 432
Острая почечная недостаточность , вызванная акушерскими причинами 433
Острая почечная недостаточность, вызванная острой преэклампсией и эклампсией 433 Острая почечная недостаточность, вызванная abruptio placentae, а также другими осложнениями беременности 433
Двусторонний почечный кортикальный некроз 433
Клинико-биологическая картина 433
Острая почечная недостаточность, специфическая для беременности 434
Острая почечная недостаточность, вызванная акушерской псевдоострой желтой атрофией (почечный острый стеатоз при беременности) 434 Идиопатическая острая недостаточность после родов (послеродовой уремический гемолитический синдром)434
Лечение острой почечной недостаточности при беременности 434

И. **Острый пиелонефрит при беременности** 435
Клинико-биологическая картина 435 Прогноз 436 Лечение 436
Ж. **Асимптоматическая бактериурия в период беременности** 437
Частота заболевания 437 Эволюция 437 Лечение 438
ЛИТЕРАТУРА 438

Глава 13. **ПОЧКИ ПРИ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ** *(Иоан Ромошан, Николае Мэнеску)* 443

А. **Псориаз** 443
Б. **Мултиформная эритема** 443
В. **Острый эпидемический некролиз** (синдром Lyell) 443
Г. **Атопический дерматит** 444
Д. **Герпетиформний дерматит** (болезнь Düring-Brocq) 444
ЛИТЕРАТУРА 445

Глава 14. **ПОЧКИ ПРИ БОЛЕЗНИ ОБЛУЧЕНИЯ** *(Иоан Ромошан, Николае Мэнеску)* . . . .

Морфопатология 447 Патогенез 448 Клиническая картина 448 Лечение 449
ЛИТЕРАТУРА 449

Глава 15. **ПОЧКИ ПРИ МОЧЕВЫХ ЗАКУПОРКАХ (ЗАКУПОРОЧНАЯ НЕФРОПАТИЯ)** *(Николае Мэнеску, Иоан Ромошан)* 451

Этиология 451 Частата заболевания 451 Морфопатология 451 Патогенез и физиопатология 453 Изменения гидростатического давления 454 Почечные функциональные 455 изменения 458 Клинические проявления 460 Лабораторные обследования 460 Радиологические и ультрасонографические признаки 460 Эволюция 462 Осложнения 462 Прогноз 463 Лечение 463
ЛИТЕРАТУРА 464

Глава 16. **ПОЧКИ ПРИ ПЕРЕСАДКЕ ПОЧЕК** *(Николае Мэнеску)* 466

А. **Функциональный дефицит пересадочной почки** 467

Реакция отталкивания 468
Сверхострое отталкивание 469 Патогенез 469 Морфопатология 469 Клиническая картина 469 Лечение 470 Острое отталкивание 470 Морфопатология 470 Патогенез 471 Клинико-биологическая картина 471 Лечение 473 Хроническое отталкивание 473 Морфопатология 474 Патогенез 474 Клинико-биологическая картина 474 Лечение 475

Б. **Гломерулярные нарушения почечного трансплантата** . . . 477

Рецидивный гломерулонефрит 477
Частота заболевания 477 Патогенез 477 Клинико-биологическая картина 477 Сложности диагноза 478 Лечение 479

Гломерулонефрит *de novo* 479
Гломерулонефрит отталкивания 480

В. **Закупорочная нефропатия почечного трансплапта** 480
Г. **Инфекция мочевого тракта после пересадки почек** 481
Д. **Артериальный стеноз почечного трансплапта** 482
Е. **Артериальное повышенное давление после почечного трансплапта** 482
Лечение 483
ЛИТЕРАТУРА 484

Scanned with OKEN Scanner

Redactor: LUCREȚIA DIPLAN GHEORGHIU
Tehnoredactor: MAGDALENA IACOB
Coperta de: THEODOR POPA

Bun de tipar 25.X.1986. Format 16/70×100.
Coli de tipar 32,50. Planșe 32
C.Z. pentru biblioteci mari 616.61(082)
C.Z. pentru biblioteci mici 616.61

c. 631—I.P. Informația,
Str. Brezoianu 23 — 25,
București

Scanned with OKEN Scanner